

1

5

MEMORIA EXPLICATIVA

10

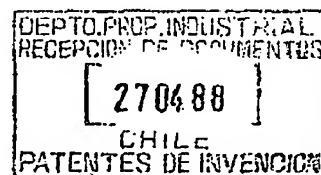
15

Esta invención se refiere a compuestos antibacteria-
nos que son ácidos 5R,6S-6-(1R-hidroxietil)-2-(cis-1-oxo-3-
tiolaniltio)-2-penem-3-carboxílicos diastereoméricos, a sa-
ber, la variante 2-(1S-oxo-3R-tiolaniltio) de fórmula (I)
dada más adelante y la variante 2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)
de fórmula (II) también dada más adelante; sus sales far-
macéuticamente aceptables y sus ésteres hidrolizables in
vivo así como ^{intermedios de síntesis} intermedios y procedimientos útiles en la
preparación de los citados diastereoisómeros.

20

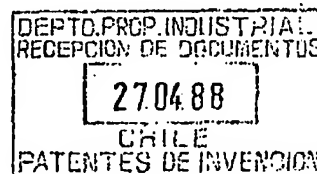
25

El ácido 5R,6S-6-(1R-hidroxietil)-2-(cis-1-oxo-3-
tiolaniltio)-2-penem-3-carboxílico antibacteriano, que es
una mezcla diastereomérica de dos compuestos, ha sido des-
crito con anterioridad como valiosa sustancia antibacteria-
na por Hamanaka, patente estadounidense 4.619.924 y solici-
tud de patente europea 130.025. Aunque detectables por mé-



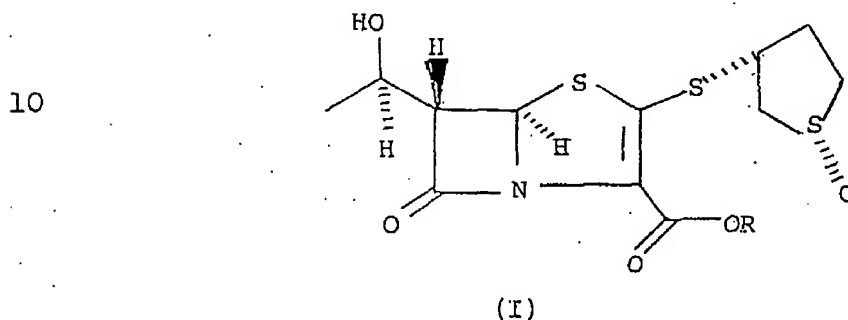
1 todos analíticos, hasta ahora no se dispone de los compues-
tos diastereoméricos puros de estructura asignada. Se en-
cuentra la descripción de un procedimiento mejorado para
5 obtener esa mezcla diastereomérica a partir del 1-óxido
de cis-3-(acetiltio)tiolano racémico, que emplea interme-
dios diastereoméricos mixtos por lo demás análogos a los
utilizados actualmente, en una solicitud de patente euro-
pea por Volkmann y col., cuya publicación estaba prevista
para el 27 de Mayo de 1987 bajo el número 223.397.

10 En relación con los precursores ópticamente activos
de esta invención, Brown y col., J. Am. Chem. Soc., Vol.
108, págs. 2049-2054 (1986) han descrito la síntesis de
(S)-3-hidroxitiolano [descrito inadvertidamente como isóme-
ro (R) pero realmente de configuración opuesta a la del pre-
15 sente (R)-3-hidroxitiolano, de fórmula (XI) dada más ade-
lante] por hidroborcación asimétrica de 2,3-dihidrotiofeno.
La oxidación enzimática parcial de 3-hidroxitiolano racémi-
co por Jones y col., Can. J. Chem., Vol. 59, págs. 1574-
1579 (1981) permitió la recuperación de 3-hidroxitiolano
20 conteniendo el isómero (R) en ligero exceso. Los actuales
precursores ópticamente activos (R)-(2-metanosulfoniloetil)-
oxirano [de fórmula (XIII) dada más adelante donde $R^9 = CH_3$]
y (S)-2-bromo-1,4-di(metanosulfonilo)butano [de fórmula
(Xa) dada más adelante, donde $R^8 = CH_3$] son compuestos co-
25 nocidos; ambos pueden ser preparados por el método de Shibata

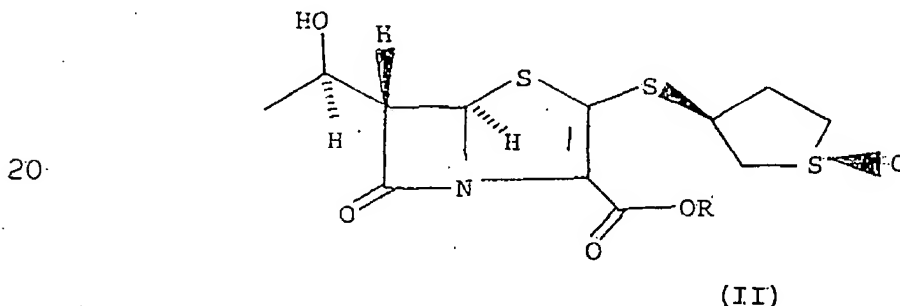


1 y col., Heterocycles, Vol. 24, págs. 1331-1346 (1986);
el primero también por el método de Boger y col., J. Org.
Chem. Vol. 43, págs. 1208-1210 (1981).

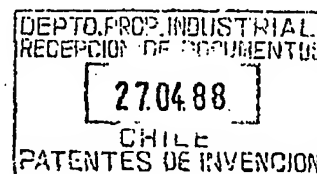
5 Ahora hemos descubierto métodos de preparación de
los compuestos penem diastereoméricos, 5R,6S-6-(1R-hidroxi-
etil)-2-(1S-oxo-3R-tiolaniltio)-3-carboxilatos, de fórmula
estereoquímica absoluta



15 y 5R,6S-6-(1R-hidroxiethyl)-2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)-3-
carboxilatos, de fórmula estereoquímica absoluta



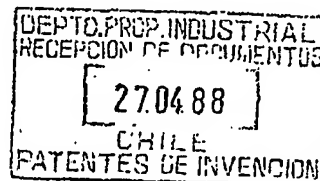
donde R es hidrógeno o un radical formador de un éster hi-
drolizable en las condiciones fisiológicas; y sus sales
25 catiónicas farmacéuticamente aceptables cuando R es hi-



1 drógeno.

Debido a que estos compuestos, y sus diversos pre-
cursores inmediatos, son compuestos homogéneos singulares,
la calidad de los productos finales es mucho mejor contro-
lada en comparación con la mezcla diastereomérica anterior-
mente mencionada de estos compuestos, lo que constituye un
factor importante en uso clínico. Basándose en estudios
in vitro de los compuestos (I) y (II) actualmente aislados,
ambos presentan aproximadamente la misma actividad antibac-
teriana intrínseca. Sin embargo, es sorprendente que en for-
ma de sus ésteres pivaloiloioximetílicos, el isómero de fórmu-
la (II) es mejor absorbido por vía oral que el isómero (I)
y, evidentemente como resultado de un nivel más bajo de des-
trucción metabólica, el isómero (II) presenta una recupera-
ción en orina prácticamente igual al doble de la del isó-
mero (I) ya se administre parenteralmente como sal sódica
u oralmente como éster pivaloiloioximetílico. Por estas razo-
nes, se prefieren los presentes diastereoisómeros puros a
la mezcla diastereomérica antes conocida y los isómeros de
fórmula (II) son los más preferidos.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables ci-
tadas incluyen, pero sin limitarse exclusivamente a ellas,
las de sodio, potasio, calcio, N,N'-dibenciletilendiamina,
N-metilglucamina (meglumina) y dietanolamina. Las sales ca-
tiónicas preferidas son las de sodio y potasio.



1 La referencia a ésteres que son hidrolizables en
condiciones fisiológicas lo es a los ésteres frecuentemen-
te denominados "pro-fármacos". Estos ésteres son ahora muy
conocidos y comunes en el campo de las penicilinas como
5 sales farmacéuticamente aceptables. Estos ésteres se uti-
lizan generalmente para mejorar la absorción oral pero en
cualquier caso son fácilmente hidrolizados in vivo para for-
mar el ácido parental. Los radicales formadores de ésteres
más preferidos son aquéllos donde R es:

10 (5-metil-1,3-dioxol-2-on-4-il)metilo,

1H-isobenzofuran-3-on-1-ilo,

gamma-butirolacton-4-ilo,

-CHR¹OCOR² o

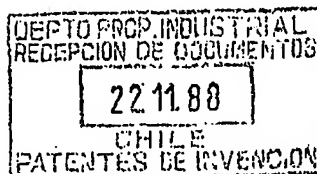
-CHR¹OCOOR³,

15 donde R¹ es hidrógeno o metilo; R² es alquilo

C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, carboxiciclohexilo o carboxife-
nilo y R³ es alquilo C₁₋₆. Los radicales más preferidos
son pivaloiloximetilo y 1-(etoxicarboniloxi)etilo.

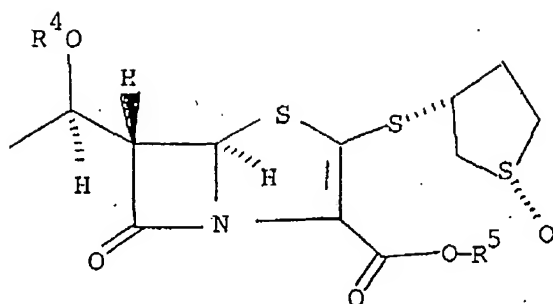
20 Esta invención también se refiere a compuestos in-
termediarios de síntesis de fórmulas estereoquímicas absolutas

25



36649

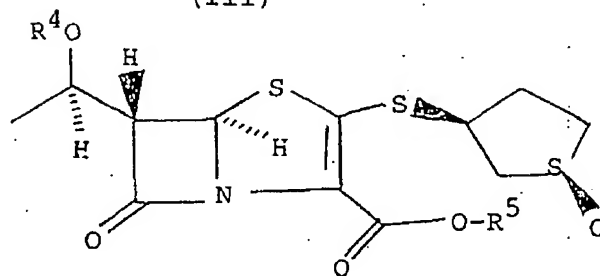
1



5

(III)

y

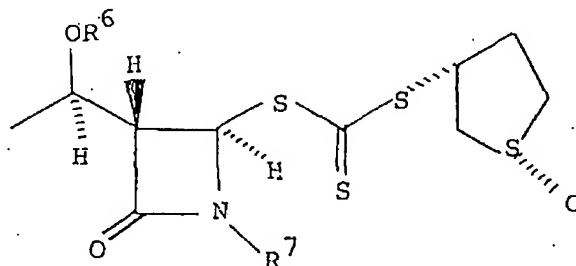


10

(IV)

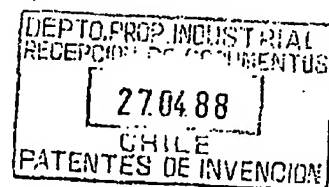
donde R^4 es hidrógeno o un grupo silílico convencional protector del hidroxilo, preferiblemente t-butildimetilsililo; R^5 es hidrógeno, $-CH_2-CX=CH_2$ o $-CH_2-O-CO-C(CH_3)_3$ (con la condición de que R^5 es $-CH_2-CX=CH_2$ cuando R^4 es hidrógeno) y X es hidrógeno o cloro, preferiblemente cloro; o una sal del mismo cuando R^5 es hidrógeno;

20



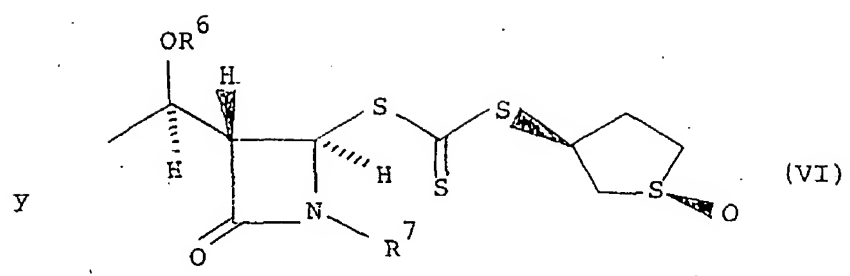
(V)

25



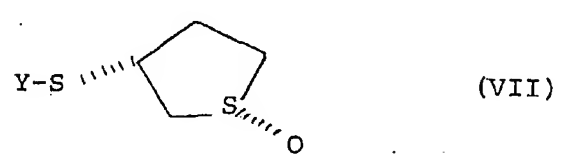
1

5

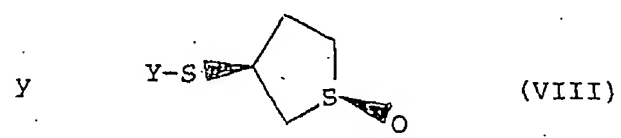


donde R^6 es el grupo protector silílico convencional citado; R^7 es hidrógeno o $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-R^{10}$;

10



15

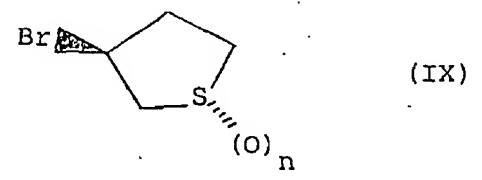


donde R^{10} es $-\text{CH}_2-\text{CX}=\text{CH}_2$ o $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; X es hidrógeno o cloro; Y es CH_3CO , M^+ o $\text{M}^{+}\text{S}^-\text{C}(=\text{S})-\text{Y}$ M^+ es un catión

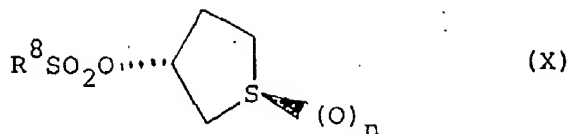
20

metálico alcalino, preferiblemente Na^+ ; y

25

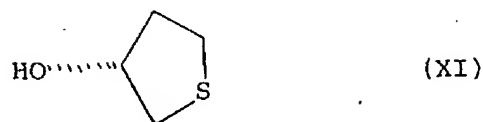


1



5

y



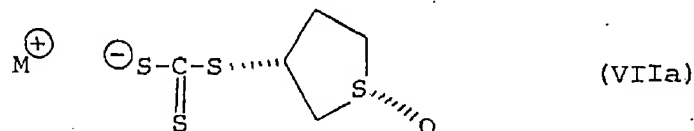
donde R^8 es alquilo C_{1-3} , fenilo o toliilo, preferiblemente este último, y n es 0 o 1.

10

Esta invención se refiere además a:

(1) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

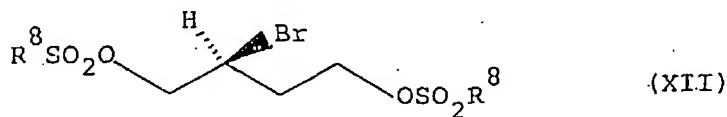
15



donde M^+ es un catión metálico alcalino, preferiblemente Na^+ , que comprende las siguientes etapas:

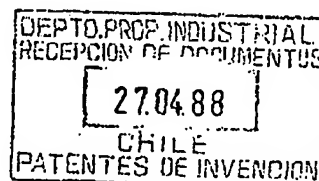
20

(a) ciclación convencional de un compuesto de fórmula estereo-química absoluta



25

donde R^8 es alquilo C_{1-3} , fenilo o p-tolilo (preferiblemente metilo) con un sulfuro de metal alcalino, en un disol-



1 vente inerte a la reacción, para formar un compuesto de
fórmula estereoquímica absoluta

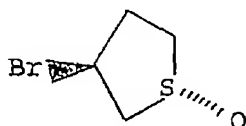


(IXa)

5

(b) oxidación convencional del compuesto de fórmula (IXa) prácticamente con un equivalente de oxidante en un disolvente inerte a la reacción, para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

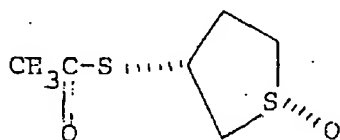
10



(IXb)

(c) desplazamiento nucleofílico convencional de bromo en el compuesto de fórmula (IXb) con un tioacetato de metal alcalino en un disolvente inerte a la reacción, para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

15

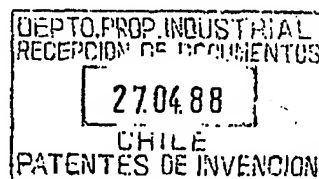


(VIIb)

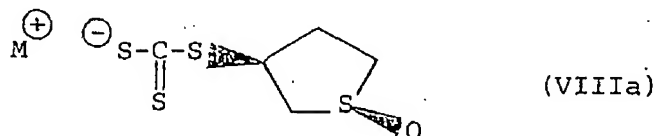
20

y (d) conversión convencional del compuesto de fórmula (VIIb), por acción del CS₂ y un alcóxido C₁₋₃ de metal alcalino, preferiblemente etóxido sódico, en un disolvente inerte a la reacción, para formar el citado compuesto de fórmula (VIIa);

25

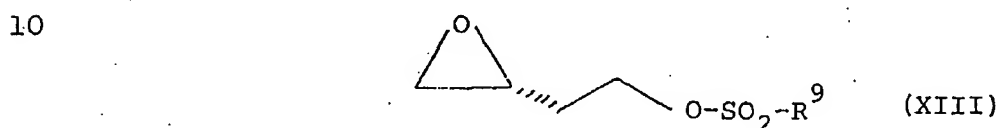


- 1 (2) un procedimiento para la preparación de
un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

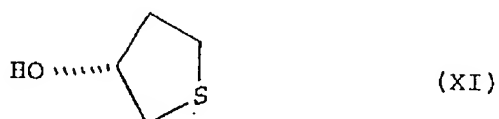


donde M^+ es un catión metálico alcalino, preferiblemente Na^+ , que comprende las siguientes etapas:

- (a) conversión de un epóxido de fórmula estereoquímica absoluta

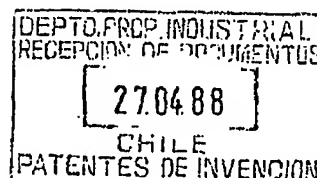


donde R^9 es alquilo C_{1-3} , fenilo o p-tolilo, preferiblemente metilo, por acción de un sulfuro de metal alcalino en un disolvente inerte a la reacción, para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

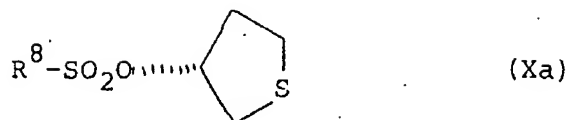


- 20 (b) sulfonilación convencional del compuesto de fórmula (XI) en un disolvente inerte a la reacción, para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

25



1

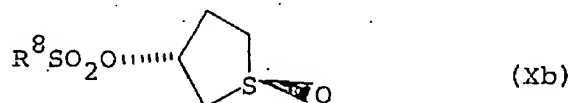


5

donde R^8 es alquilo C_{1-3} , fenilo o tolilo, preferiblemente este último;

(c) oxidación convencional del compuesto de fórmula (Xa) en un disolvente inerte a la reacción, para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

10



15

(d) desplazamiento nucleofílico convencional de $\text{R}^8\text{-SO}_2\text{-O}$ en el compuesto de fórmula (Xb) con un tioacetato de metal alcalino en un disolvente inerte a la reacción, para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta



20

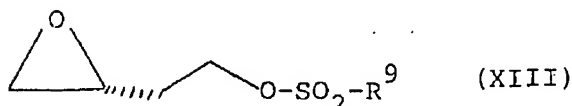
y (e) conversión convencional del compuesto de fórmula (VIIIb), por acción de CS_2 y un alcóxido de metal alcalino, preferiblemente etóxido sódico, en un disolvente inerte a la reacción, para formar el citado compuesto de fórmula (VIIIa) y

25

(3) un procedimiento mejorado para la preparación

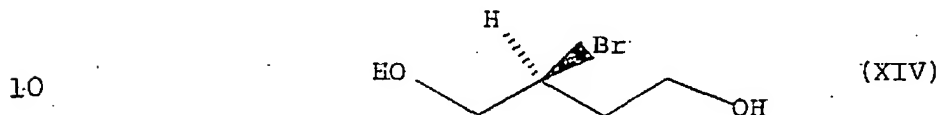


1 de un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

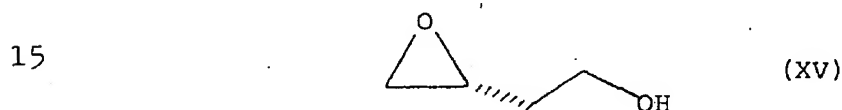


5 donde R^9 es alquilo C_{1-3} , fenilo o p-tolilo, preferiblemente metilo, que comprende las siguientes etapas:

(a) reacción de un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

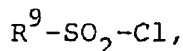


con Cs_2CO_3 en un disolvente inerte a la reacción, para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta



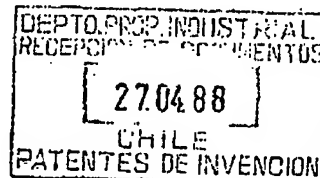
con un rendimiento estequiométrico de la etapa superior al 90 % y

(b) sulfonilación del compuesto de fórmula (XV) con un cloruro de sulfonilo de fórmula



en presencia de una amina terciaria en un disolvente inerte a la reacción, para formar el citado compuesto de fórmula (XIII) con un rendimiento superior al 90 %.

En el sentido utilizado aquí, la expresión "disol-

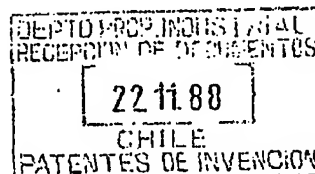


36649

1 vente inerte a la reacción" se refiere a un disolvente
que no interacciona con los compuestos de partida, los
reactivos, los intermediarios de síntesis ni los productos de for-
ma que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

5 Los compuestos diastereoméricos individuales de
esta invención se preparan ahora fácilmente. Una caracte-
rística importante de esta invención es la preparación
de los precursores ópticamente activos de las fórmulas
(VII) y (VIII) anteriores a partir de los compuestos ópti-
10 camente activos conocidos de fórmulas (XII) y (XIII), res-
pectivamente.

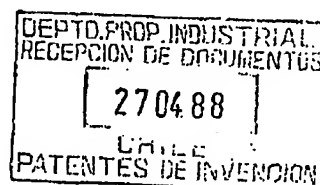
Para preparar el compuesto (VIIa), primero se hace
reaccionar el compuesto de fórmula (XII) (conocido cuando
 R^8 = metilo; preparado de forma análoga cuando R^8 es dis-
15 tinto de metilo) con un sulfuro de metal alcalino (adecua-
damente $Na_2S \cdot 9H_2O$) para formar (S)-3-bromotiolano (IXa).
Se emplea por lo menos un equivalente molar (habitualmente
un ligero exceso (v.g. 5-10 %) de la sal de sulfuro, junto
con el disolvente inerte a la reacción, adecuadamente un
20 disolvente acuoso tal como una solución acuosa de un alca-
nol C_{1-3} (v.g. metanol acuoso) o acetonitrilo acuoso. La
temperatura no es crítica, siendo en general satisfactoria
una temperatura de 0 a 60°C por ejemplo. Son especialmente
convenientes las temperaturas ambiente, v.g. 17-28°C, que
25 evitan el coste de calentar y enfriar, aunque las tempera-



1 turas más elevadas tienen la ventaja de reducir el tiempo necesario para completar la reacción.

Después el bromotiolano intermedio (IXa) se oxida convencionalmente al S-óxido (IXb), empleando prácticamen-
5 te un equivalente molar de oxidante (habitualmente en ligero exceso para conseguir la mono-oxidación completa, sin oxidación significativa al dióxido). Los oxidantes adecuados son ácido m-cloroperbenzoico y el peroximonosulfato potásico $[KHSO_5 \cdot (KHSO_4)_{1/2} \cdot (K_2SO_4)_{1/2}]$. La oxidación se rea-
10 liza en un disolvente inerte a la reacción, siendo especialmente adecuado el cloruro de metileno para el ácido perbenzoico y la acetona para el peroximonosulfato. La temperatura no es crítica, siendo satisfactorias en general tempe-
raturas de, por ejemplo, -10 a +40°C. Es conveniente combi-
15 nar los reactivos a temperatura reducida, v.g. 0-5°C, y después permitir que transcurra la reacción hasta terminar a la temperatura ambiente como se ha definido antes.

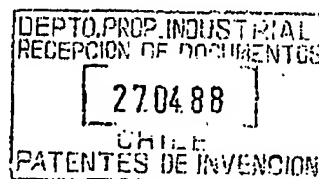
El sulfóxido intermedio (IXb) se hace reaccionar después con un tioacetato de metal alcalino bajo condicio-
20 nes convencionales de desplazamiento nucleofílico para formar 1S-óxido de 3R-(acetiltio)tiolano (VIIb). Habitualmente se emplea un exceso (v.g. 1,5-2 equivalentes molares) de la sal de tioacetato en un disolvente inerte a la reacción que permita concentraciones apreciables de ambos reactantes
25 con objeto de desplazar esta reacción bimolecular hacia su



- 1 terminación dentro de un periodo de tiempo razonable. En este caso, un disolvente especialmente adecuado es la acetona. La temperatura no es crítica, siendo generalmente satisfactoria una temperatura de, por ejemplo, 30-100°C, y
5 siendo eminentemente satisfactoria la temperatura de reflujo de la acetona disolvente.

- Finalmente, el acetiltiolano (VIIfb) se convierte, a través de la sal de mercapturo (VII, $Y = M^{\oplus}$) en la sal de tritiocarbonato (VIIa). La sal de mercapturo intermedia
10 generalmente se forma in situ por acción de un alcóxido de metal alcalino, habitualmente en el correspondiente alcohol como disolvente inerte a la reacción, siendo adecuados los sistemas metóxido sódico/metanol, etóxido sódico/etanol e isopropóxido sódico/isopropanol para este fin, habitualmente
15 a temperatura baja, v.g. de -15 a +15°C, convenientemente cerca de 0°C. Una vez formada, la sal de mercapturo se hace reaccionar, habitualmente sin aislarla, con al menos un equivalente molar de disulfuro de carbono (habitualmente en exceso, v.g. 3-5 equivalentes molares), habitualmente a tem-
20 peraturas aún más bajas, v.g. -40 a 0°C, para formar el 1S-óxido de 3R-[tio(tiocarbonil)tio]tiolano de fórmula (VIIa). Este último se aísla por métodos convencionales o alternativamente se utiliza in situ en la siguiente etapa del procedimiento.

- 25 Para preparar el compuesto (VIIIa), primero se hace



1 reaccionar el epóxido de fórmula (XIII) (conocido cuando R^8 = metilo; en cualquier caso preparado de acuerdo con el método mejorado descrito aquí en otra parte) con un sulfuro de metal alcalino, bajo condiciones como las

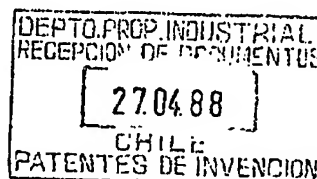
5 descritas antes para la conversión de (XII) en (IXa), formándose en este caso (R)-3-hidroxitiolano de fórmula (XI). Este último se convierte en el alcano-, benceno- o p-toluen-sulfonato de fórmula (Xa) bajo condiciones convencionales, por ejemplo empleando prácticamente un equivalente

10 molar del correspondiente cloruro de sulfonilo, R^8SO_2Cl , en presencia de al menos un equivalente molar de una amina terciaria, preferiblemente p-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno, en un intervalo de temperaturas no crítico de 0 a

15 50°C, adecuadamente a la temperatura ambiente como se ha señalado antes. Después el compuesto (Xa) se oxida al sulfóxido (Xb), el grupo sulfonato se desplaza nucleofílicamente con tioacetato para formar 1R-óxido de 3S-(acetiltio)tiolano de fórmula (VIIIfb), se hidroliza al mercapturo

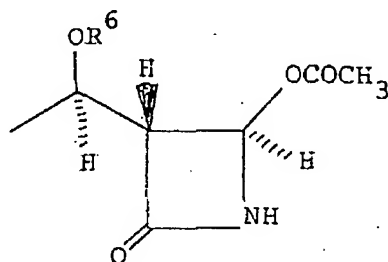
20 (VIII, $Y = M^+$) y finalmente se hace reaccionar con CS_2 para formar el tritioarbonato (VIIIfa), todo ello bajo las condiciones señaladas antes para la correspondiente conversión paso a paso de (IXa) en (VIIa).

25 El presente procedimiento mejorado en dos etapas para obtener el precursor (R)-(2-metanosulfoniloetil)oxi-



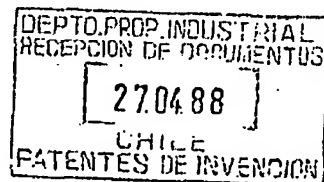
1 rano de fórmula (XIII) emplea Cs_2CO_3 en un disolvente
inerte a la reacción (v.g. cloruro de metileno) a tempe-
ratura ambiente (en lugar de la solución acuosa de NaOH
a reflujo de Shibata y col., citada antes), produciendo
5 así, después de la sulfonilación convencional, el citado
compuesto (XIII) con una rotación óptica mucho más alta.

El segundo precursor requerido para la síntesis
de los compuestos anteriores de fórmulas (I) y (II) es
3R,4R-4-acetoxi-3-[1R-1-(hidroxi protegido con silil)etil]-
10 2-azetidinona de fórmula



(XVI)

15 donde R^6 es un grupo sililo convencional protector del hi-
droxi (preferiblemente dimetil-t-butilsililo), un compuesto
que se prepara eficientemente a partir de ácido 6-aminope-
20 nicilánico, por ejemplo por el método de Leanza y col.,
Tetrahedron, Vol. 39, págs. 2505-2513 (1983). Así, en la
siguiente etapa de la síntesis, la azetidinona (XVI) se con-
vierte en el compuesto diastereomérico de fórmula (V) o
(VI) donde R^6 es hidrógeno, por reacción con el tritio-car-
25 bonato (VIIa) o (VIIIa), respectivamente. Con o sin aisla-
miento del citado ditiocarbonato, las sustancias reaccionan-



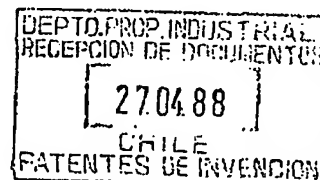
1 tes se combinan en un disolvente inerte a la reacción,
tal como un alcohol C_{1-3} , por ejemplo isopropanol, conve-
nientemente en el mismo disolvente utilizado para la pre-
paración del tritioarbonato, en presencia de un exceso
5 de disulfuro de carbono (que puede estar ya presente in
situ procedente de la etapa anterior). La reacción se lle-
va a cabo generalmente a temperatura reducida, v.g. $+20^{\circ}\text{C}$,
convenientemente a la temperatura del baño de hielo ($0-5^{\circ}\text{C}$).

10 El compuesto de fórmula (V) o (VI) donde R^7 es hi-
drógeno se hace reaccionar después con un fluoruro de áci-
do de fórmula



15 donde R^{10} es el definido antes, para formar el correspon-
diente compuesto (V) o (VI) donde R^7 es $-\text{COCOOR}^{10}$. Esta
etapa se realiza en un disolvente inerte a la reacción,
entre 0° y -80°C , en presencia de una amina terciaria.
Se prefieren las temperaturas más bajas, por ejemplo en-
tre -30° y -70°C . Un disolvente inerte a la reacción pre-
20 ferido es el cloruro de metileno. Una amina terciaria pre-
ferida es la N,N-diisopropiletilamina.

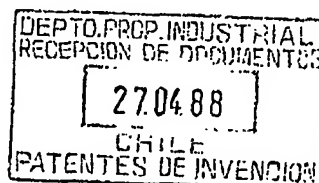
25 En la siguiente etapa de la síntesis, el compuesto
penem de fórmula (III) o (IV) donde R^4 es un grupo protector
del sililo y R^5 corresponde a R^{10} , se forma por la acción
de un fosfito de trialquilo (v.g. fosfito de trietilo) so-



- 1 bre un compuesto de fórmula (V) o (VI) donde R^7 es
-COCOOR¹⁰. Esta etapa también se lleva a cabo en un disol-
vente inerte a la reacción (v.g. cloroformo exento de
etanol). La temperatura no es crítica pero generalmente
5 será por encima de la ambiente, v.g. de 40° a 80°C, conve-
nientemente la temperatura de reflujo cuando el disolvente
es cloroformo.

En la etapa final o penúltima, el grupo protector
sililo se elimina por los métodos habituales, por ejemplo,
10 en el caso del dimetil-t-butilsililo, por acción de ácido
acético y fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahydrofurano
anhidro, para formar el compuesto de fórmula (I) o (II) en
forma de su éster pivaloiloximetílico o de fórmula (III)
o (IV) donde R^4 es hidrógeno y R^5 es $-CH_2-CX=CH_2$.

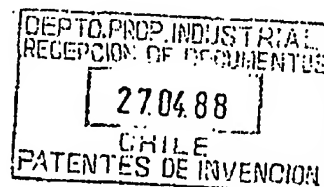
- 15 Finalmente, cuando R^5 es alilo o 2-cloroalilo, el
éster se hidroliza para producir el penem deseado de fórmu-
la (I) o (II) anterior, en forma del ácido o de sus sales
catiónicas farmacéuticamente aceptables. Generalmente se
emplean condiciones anhidras para evitar cualquier posible
20 degradación de la beta-lactama. Las condiciones preferidas
utilizan de 1 a 1,5 equivalentes molares de una sal de
metal alcalino de un ácido carboxílico lipófilo (v.g. 2-etil-
hexanoato sódico) en un disolvente anhidro inerte a la reac-
ción (v.g. cloruro de metileno y/o acetato de etilo), en
25 presencia de cantidades catalíticas de trifenilfosfina y



1 y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (v.g. alrededor de 0,15
equivalentes molares de la primera y alrededor de 0,075
equivalentes molares del último). Aunque la temperatura
no es crítica, la reacción se lleva a cabo convenientemente
5 a la temperatura ambiente. Con estos reactivos, el compues-
to de fórmula (I) o (II) habitualmente es aislado inicial-
mente en forma de su sal de metal alcalino (v.g. sodio).
Si se desea, la sal se convierte en la forma ácida libre,
durante o después del aislamiento, por los métodos habitua-
10 les, por ejemplo acidulación de una solución acuosa de la
sal, con extracción del ácido libre en un disolvente orgá-
nico no miscible con agua.

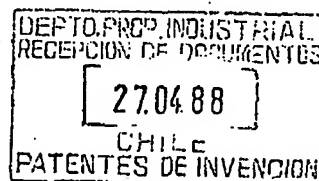
Otras sales catiónicas farmacéuticamente aceptables
de esta invención también se preparan fácilmente por métodos
15 habituales. Por ejemplo, se combina un equivalente del co-
rrespondiente hidróxido, carbonato o bicarbonato catiónico
o de una amina con el ácido carboxílico en un disolvente
orgánico o acuoso, preferiblemente a temperatura baja (v.g.
0-5°C), con fuerte agitación y lenta adición de la base.
20 La sal se aísla por concentración y/o por adición de un
no disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) o (II) donde R repre-
senta un éster hidrolizable in vivo también se preparan a
partir de los correspondientes ácidos libres o sales catión-
25 nicas siguiendo métodos conocidos, fácilmente identificados



1 por los expertos en el campo de las penicilinas (véanse,
por ejemplo, las patentes estadounidenses 3.951.954,
4.234.579, 4.287.181, 4.342.693, 4.452.796, 4.342.693,
4.348.264, 4.416.891 y 4.457.924). En el presente caso,
5 los precursores preferidos son compuestos protegidos en
el grupo hidroxilo de fórmula (III) o (IV) donde R^4 es un
grupo sililo protector, preferiblemente dimetil-t-butilsi-
lilo, y R^5 es hidrógeno o una sal, preferiblemente la sal
de tetrabutilamonio. Estos precursores se obtienen por hi-
10 drólisis selectiva de los correspondientes ésteres alílico
o 2-cloroalílico por el método especial descrito antes.
Preferiblemente, la sal de metal alcalino resultante se con-
vierte en la sal de tetrabutilamonio antes de reaccionar
con el reactivo formador de éster, v.g. pivalato de cloro-
15 metilo o etilcarbonato de 1-cloroetilo. A continuación se
dan ejemplos de métodos preferidos de formación de ésteres.
El grupo protector sililo de los compuestos intermedios se
elimina después para producir los compuestos deseados de
fórmula (I) o (II) donde R es un radical formador de un és-
20 ter hidrolizable in vivo.

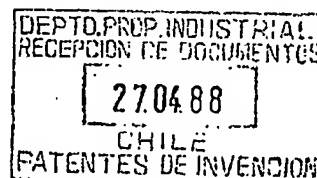
Los fluoruros de ácidos requeridos (XVII) se preparan
a partir de los correspondientes cloruros de ácido empleando
reactivos previamente utilizados para este fin, ya sea fluo-
ruro de cesio anhidro (habitualmente a la temperatura ambien-
25 te o próxima a ella, con los reactivos inicialmente combinados



1 a temperatura baja, v.g. de 0°C a -30°C) o fluorosulfato
nato potásico (FSO_2K , habitualmente a temperaturas más
altas, v.g. 45-85°C). El reactivo y las condiciones cita-
dos en último lugar son los preferidos cuando R^5 es piva-
5 loiloximetilo.

Con respecto a otros compuestos de partida requere-
ridos para el procedimiento de esta invención, las 3R,4R-
4-acetoxi-3-[1R-1-(sililoxi)etil]-2-azetidionas son fácil-
mente obtenibles por el método de Leanza y col., citado
antes; el oxalocloruro de alilo puede prepararse por el
10 método de Afonso y col., J. Am. Chem. Soc., Vol. 104, págs.
6138-6139 (1982); el oxalocloruro de 2-cloroalilo puede ob-
tenerse a partir del alcohol 2-cloroalílico y cloruro de
oxalilo de acuerdo con el método detallado más adelante
y el oxalocloruro de pivaloiloximetilo se prepara mediante
15 una serie de etapas a partir del semiéster bencílico del
ácido oxálico y pivalato de clorometilo, como también se
detalla más adelante.

Los compuestos antibacterianos diastereoméricos pu-
20 ros de fórmulas (I) y (II) se ensayan, formulan y utili-
zan de acuerdo con los métodos detallados en la patente de
Hamanaka antes citada, 4.619.924, incorporada aquí por
referencia. Dentro de los intervalos de dosificación huma-
na que describen, el intervalo de dosificación más prefe-
25 rido para los compuestos (I) y (II) de esta invención es



1 de 10 a 80 mg/kg/día tanto por vía oral como parenteral.
Estas cifras son solamente ilustrativas ya que en algu-
nas circunstancias el médico que atiende al paciente en-
contrará más beneficioso emplear dosis fuera de estos lí-
5 mites. Para uso oral se prefieren los ésteres hidroliza-
bles in vivo, especialmente los ésteres pivaloiloximetíli-
co y 1-(etoxicarbonilo)etílico, mientras que las sales
sódica o potásica son especialmente preferidas para uso
parenteral.

10 Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo
y no deben considerarse limitativos de esta invención, de
la que son posibles muchas variaciones dentro de su espíri-
tu y ámbito.

EJEMPLO 1

15 (R-3-Hidroxitiolano (XI))

En un matraz seco en atmósfera de nitrógeno, se di-
suelven 19,62 g (0,118 moles) de R-(2-metanosulfoniloxi-
etil)oxirano en 600 ml de acetonitrilo y 100 ml de agua.
Se añaden 18,67 g (0,239 moles) de sulfuro sódico y la mez-
20 cla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante
24 horas. Se separan las dos capas y la capa acuosa se ex-
trae tres veces con 15 ml cada vez de cloruro de metileno.
Las capas orgánicas reunidas se lavan con hidróxido sódico
1N. La capa acuosa se extrae tres veces con 150 ml de clo-
25 ruro de metileno, se salifica con NaCl y se extrae dos ve-



1 ces más con 100 ml cada vez de cloruro de metileno. Se
reunen todas las capas orgánicas, se lavan con 50 ml de
NaOH 1N y 50 ml de NaCl saturado, se secan con sulfato
magnésico y se destilan para dar 11,05 g del producto
5 del título (rendimiento de la etapa, 90 %; rendimiento
global a partir del S-2-bromo-1,4-butanodiol, 90 %);
 $[\alpha]_D^{25} = +13,93^\circ$ (c = 1,4, CHCl_3).

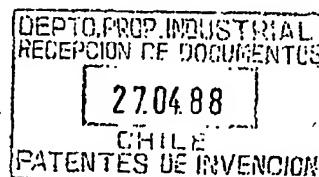
RMNP (CDCl_3) δ (ppm): 1,70-1,90 (1H, m, CH), 2,00-
2,18 (2H, m, CH, OH), 2,70-2,98 (4H, m, CH_2S), 4,50-4,52
10 (1H, m, CHO).

Para el correspondiente isómero S, Brown y col.,
J. Am. Chem. Soc., Vol. 108, pág. 2049 (1986) dieron
un valor de $[\alpha]_D^{25} = -14,5$ (c = 1, CHCl_3).

EJEMPLO 2

15 (R)-3-(p-Toluensulfonilo)tiolano (Xa, $\text{R}^8 = \text{p-tolilo}$)

En un matraz secado a la llama y en atmósfera de
nitrógeno, se disuelven 11,03 g (0,106 moles) de (R)-3-
hidroxitiolano en 150 ml de cloruro de metileno seco y
se enfría a -5°C . Se añaden 25,88 g (0,212 moles) de 4-di-
20 metilaminopiridina y 20,19 g (0,106 moles) de cloruro de
p-toluensulfonilo y la mezcla se agita a la temperatura
ambiente durante 60 horas. Después se lava con 25 ml de
ácido clorhídrico 1N, las aguas de lavado se extraen tres
25 veces con 50 ml de cloruro de metileno y los extractos orgá-
nicos reunidos se lavan con salmuera, se secan con sulfato



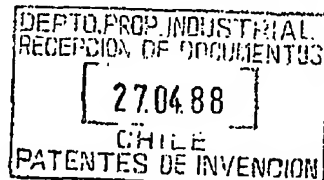
1 magnésico y se evaporan a sequedad para dar 34,73 g
de producto crudo. Este se filtra a través de una capa
de gel de sílice (12,7 cm de diámetro, 10,2 cm de profun-
5 después con acetato de etilo sólo. Se reúnen las fraccio-
nes que contienen el producto y se evaporan para dar
21,52 g (79 %) de producto purificado; $[\alpha]_D^{25} = +16,76^\circ$
($c = 2,98$, CHCl_3).

10 RMNP (CDCl_3) δ (ppm): 1,76-1,90 (1H, m, CH), 2,12-
2,26 (1H, m, CH), 2,40 (3H, s, CH_3), 2,70-3,00 (4H, m,
 CH_2S), 5,13-5,16 (1H, m, CHO), 7,25 (2H, d, CH), 7,74 (2H,
d, CH).

EJEMPLO 3

1R-Oxido de 3R-(p-toluensulfoniloxi)tiolano (Xb , $\text{R}^8 = \text{tolilo}$)

15 Se enfría a 0°C una solución de 46,30 g (0,179 moles)
de 3R-(toluensulfoniloxi)tiolano en 600 ml de acetona, en
atmósfera de nitrógeno. En un matraz distinto se agitan
61,73 g (0,100 moles) de peroximonosulfato potásico
($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) en 500 ml de agua destilada hasta que
20 la solución se vuelve transparente. Esta se agrega a la so-
lución acetónica a 0°C y la mezcla se deja calentar a la
temperatura ambiente. Al cabo de 25 minutos se añaden 75 ml
de una solución acuosa de sulfito sódico al 10 % (p/v) se
25 evapora la acetona, se añaden 300 ml de acetato de etilo
y la capa acuosa se extrae tres veces con 100 ml cada vez

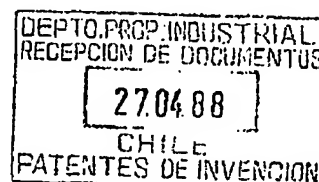


1 de acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan con
sulfato magnésico y se concentran a sequedad para dar
48,57 g de producto crudo. Este último se purifica por
cromatografía en gel de sílice, empleando como eluyente
5 acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol 10:10:1 pa-
ra dar 34,67 g (71 %) del producto purificado del título;
 $[\alpha]_D = +4,26^\circ$ ($c = 3,0$, CHCl_3).

EJEMPLO 4

1R-Oxido de 3S-(acetiltio)tiolano (VIIIb)

10 En un matraz secado a la llama, en atmósfera de ni-
trógeno, se disuelven 31,67 g (0,1156 moles) de 1R-óxido
de 3R-(p-toluensulfonilo)tiolano en 300 ml de acetona y
se añaden 19,81 g (0,1734 moles) de tioacetato potásico.
La mezcla se calienta a reflujo durante 3,5 horas y se agi-
15 ta a la temperatura ambiente durante la noche. Se filtra
la mezcla, se enjuaga y se lava con 500 ml de acetona y el
filtrado y las aguas de lavado se evaporan al vacío para
obtener 23,96 g del producto deseado en forma de aceite.
El aceite se purifica por cromatografía instantánea en una
20 columna de gel de sílice de 120 mm x 25 cm, eluyendo con
acetato de etilo/metanol 19:1 y recojiendo fracciones de
125 ml. Se reúnen y destilan las fracciones 42-64 para dar
el producto purificado del título en forma de aceite que
cristaliza al dejarlo en reposo, 16,46 g (80 %); p.f. 51-
25 52°C; $[\alpha]_D = -83,41^\circ$ ($c = 0,86$, CHCl_3).



DEPTO. PROP. INDUSTRIAL
RECEPCION DE DOCUMENTOS
270488
CHILE
PATENTES DE INVENCION

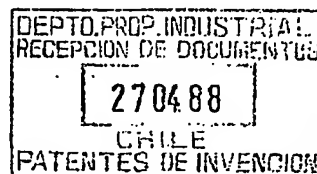
1

EJEMPLO 6

3S,4R-3-[1R-1-(Dimetil-t-butilsililoxi)etil]-4-[1R-oxo-3S-tiolaniltio(tiocarbonil)tio]-2-azetidinona (VI, $R^7 =$
 $H, R^6 = Me_2tBuSi$

5

En un matraz secado a la llama, en atmósfera de nitrógeno, se mezcla y se enfría a 3°C una solución de 1,87 g (6,5 mmoles) de 3R,4R-4-acetoxi-3-[1R-(dimetil-t-butilsililoxi)etil]-2-azetidinona [Leanza y col., Tetrahedron 39, págs. 2505-2513 (1983)] en 20 ml de alcohol isopropílico y 0,15 ml (2,5 mmoles) de CS_2 . Se añaden poco a poco, manteniendo una temperatura de 3°C, 1,36 g (5 mmoles) del producto del ejemplo precedente. Al cabo de media hora a 3°C, la reacción se apaga con 40 ml de solución saturada de cloruro amónico y después se añaden 15 50 ml de acetato de etilo. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae dos veces más con 25 ml cada vez de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo reunidas se lavan dos veces con 20 ml de agua y dos veces con 20 ml de $CaCl_2$ al 20 %, se secan sobre sulfato magnésico, 20 se filtran y concentran a vacío para dar 3,04 g del producto crudo del título. Este último se disuelve en unos 2 ml de acetona, se añade gota a gota éter isopropílico hasta que empieza la precipitación del sólido, se agita la mezcla durante una hora y después se añade rápidamente y agitando 25 120 ml de éter de petróleo. El sólido resultante se



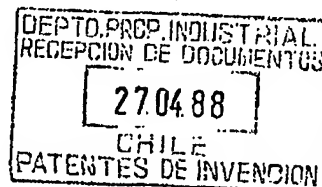
1 recoge por filtración, se seca al aire, después se seca
a vacío y finalmente se cromatografía en gel de sílice,
empleando acetato de etilo/metanol 19:1 como eluyente
para dar 1,35 g (61 %) del producto purificado del título.
5 lo. Por recristalización en 4 ml de acetona por el mismo
procedimiento, se obtienen 1,15 g de producto; $[\alpha]_D =$
 $+109,36^\circ$ ($c = 0,20$, CHCl_3).

RMNP (CDCl_3) δ (ppm) 300 MHz: 0,05 (s, 3H), 0,86
(s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,74 (s, 2H), 2,68 (m, 3H), 2,82
10 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,74 (q, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,52
(t, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,20 (s, 1H).

EJEMPLO 7

3S,4R-N-[(2-Cloroaliloxi)oxalil]-3-[1R-(dimetil-t-butil-
sililoxi)etil]-4-[1R-oxo-3S-tiolaniltio(tiocarbonil)tio]-
15 2-azetidinona (VI, $\text{R}^6 = \text{Me}_2\text{tBuSi}$, $\text{R}^7 = \text{COCOCH}_2\text{CClCH}_2$)

En un matraz de tres bocas, secado a la llama, pro-
visto de embudo de decantación y termómetro de baja tempe-
ratura, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 878 mg
(2 mmoles) del producto del ejemplo anterior y 15 ml de
20 cloruro de metileno seco (pasado por alúmina neutra). La
mezcla de reacción se enfría a $-50/-55^\circ\text{C}$ (temperatura in-
terna) y se añaden 0,45 ml (2,6 mmoles) de N,N-diisopropil-
etilamina, manteniendo la temperatura por debajo de 50°C .
25 Después se añaden lo más rápidamente posible 0,34 ml (2,6
mmoles) de oxalofluoruro de 2-cloroalilo, de nuevo mante-

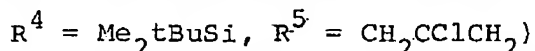


36649

- 1 niendo la temperatura por debajo de 50°C y la mezcla de
reacción se agita durante 50 minutos más a -50/-55°C.
La reacción se apaga con 15 ml de agua, se deja calentar
a 0°C y se diluye con 20 ml de cloruro de metileno limpio.
5 Se separa la capa orgánica, se lava una vez con 15 ml de
agua, una vez con 20 ml de tampón a pH 7 y una vez con
25 ml de NaCl saturado, se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y se concentra a vacío para dar 1,05 g del pro-
ducto del título como espuma amarilla, que se utiliza di-
rectamente en su totalidad en la siguiente etapa.
10

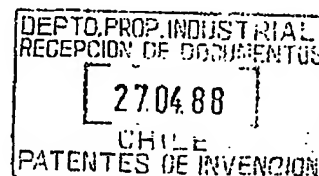
EJEMPLO 8

5R,6S-6-[1R-(Dimetil-t-butilsililoxi)etil]-2-(1R-oxo-3S-
tidlaniltio)-2-penem-3-carboxilato de 2-cloroalilo (IV,



15

- En un matraz de tres bocas secado a la llama, pro-
visto de refrigerante y un embudo de adición equilibra-
dor en atmósfera de nitrógeno, se introducen 1,05 g (2
mmoles) del producto del ejemplo anterior y 80 ml de clo-
roformo libre de etanol. La mezcla de reacción se calien-
ta a reflujo suave y se añaden gota a gota, a lo largo de
20 10 horas, 0,74 ml (48 mmoles) de fosfito de trietilo en
10 ml de cloroformo libre de etanol. La mezcla de reac-
ción se calienta a reflujo suave durante 10 horas más.
25 Se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente
y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en 5 ml de



36649

- 1 acetato de etilo. Se añaden gota a gota y agitando 40 ml
de éter isopropílico mientras comienza la cristalización.
Finalmente se añaden gota a gota 40 ml de éter de petróleo,
se filtra la mezcla y el sólido se seca para dar 0,47 g
5 (44 %) del producto, p.f. 140-141°C; $[\alpha]_D^{25} = +36,78^\circ$ (c =
0,5, CHCl_3).

EJEMPLO 9

5R,6S-6-(1R-Hidroxietil)-2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)-2-penem-
3-carboxilato de 2-cloroalilo (IV, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_2\text{CClCH}_2$)

10

En un matraz de tres bocas secado a la llama, pro-
visto de termómetro y dos embudos de adición en atmósfera
de nitrógeno, se introducen 0,25 g (0,46 mmoles) del produc-
to del ejemplo anterior y 0,5 ml de tetrahidrofurano seco.

15

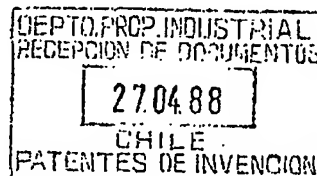
A la mezcla de reacción agitada se añaden 0,26 ml (4,6 mmo-
les) de ácido acético glacial, seguidos de 1,38 ml de fluo-
ruro de tetrabutilamonio 1M en tetrahidrofurano. La solu-
ción resultante se agita durante 16 horas a la temperatura
ambiente, se diluye con 15 ml de acetato de etilo y 4 ml de

20

agua, se ajusta a pH 6,4 con acetato potásico, se separan
las capas y la capa orgánica se lava tres veces con 3 ml ca-
da vez de agua. Se reúnen estas capas y se retrolavan tres
veces con 3 ml cada vez de cloruro de metileno. Las capas
orgánicas reunidas (acetato de etilo y cloruro de metileno)

25

se secan sobre sulfato sódico, se filtran y concentran a
vacío para dar 0,46 g de producto crudo. Este último se re-



36649

- 1 coge en 25 ml de acetato de etilo y se lava tres veces
con 6 ml de agua cada vez. La capa orgánica se seca so-
bre sulfato sódico, se filtra y evapora para dar 88 mg
del producto purificado del título; p.f. 177-178°C;
5 $\{\alpha\}_D = +45,28^\circ$ (c = 0,25 en dimetilsulfóxido).

EJEMPLO 10

5R,6S-6-(1R-Hidroxietil)-2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)-2-penem-
3-carboxilato sódico (II, R = Na)

- 10 En un matraz secado a la llama, envuelto en lámina
de aluminio, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 3,60 g
(8,5 mmoles) del producto del ejemplo anterior en 115 ml de
cloruro de metileno desgasificado, seguido de 0,72 g (2,75
mmoles) de trifenilfosfina, 6,72 ml de 2-etilhexanoato só-
dico 1,39M en acetato de etilo (9,34 mmoles) y 0,72 g
15 (0,62 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. La mez-
cla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante
50 minutos, se añaden 72 mg adicionales de trifenilfosfina
y de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y la mezcla de reac-
ción se agita a la temperatura ambiente durante 20 minutos
20 más. Se añaden 150 ml de acetato de etilo de pureza HPLC
a lo largo de 15 minutos a la mezcla de reacción. Esta últi-
ma se filtra y el sólido se seca al aire para dar 4,07 g
de producto crudo. Este último se suspende en 45 ml de ace-
tato de etilo durante 45 minutos, se filtra y se seca para
25 dar 3,96 g de producto todavía crudo. Este último se recoge



36649

034

- 1 en 70 ml de agua, se trata con carbón activo, se filtra y el filtrado se liofiliza para dar 2,63 g del producto del título.

EJEMPLO 11

- 5 Acido 5R,6S-6-(1R-1-hidroxietil)-2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)-2-penem-3-carboxílico (II, R = H)

Se disuelven 2,63 g de la sal sódica del ejemplo anterior en 8 ml de agua y se enfría a 0-5°C. El pH se ajusta a 2,45 con HCl 1N mientras comienza a cristalizar el producto. La mezcla se agita a 0-5°C durante 45 minutos, se filtra, se lava con una pequeña cantidad de agua y se seca para dar 2,16 g del producto del título como sólido blanco; p.f. 135°C (desc.); $[\alpha]_D = +366,01^\circ$ (c = 1 en dimetilsulfóxido).

15

EJEMPLO 12

- 5R,6S-6-(1R-Hidroxietil)-2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)-2-penem-3-carboxilato sódico estéril (II, R = Na)

Se suspenden 1,95 g del producto del ejemplo anterior en 60 ml de agua y se enfría a 0-5°C. Manteniendo ese intervalo de temperatura y agitando fuertemente, se ajusta el pH desde 2,96 hasta un pH constante de 6,00 mediante la adición gota a gota de 4,2 ml de NaOH 1N, seguidos de 10,75 ml de 0,1N. La solución se filtra a través de Millipore en un matraz estéril y se liofiliza (si se desea, se liofiliza después de subdividirla para obtener la dosis deseada en via-



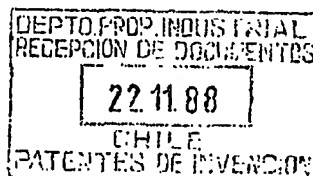
- 1 les estériles con tapón de goma) para dar 1,926 g de pro-
ducto estéril del título que, si no se ha subdividido ya,
puede ser subdividido en viales a la dosis deseada. Este
producto purificado presenta un p.f. 158°C (desc.); $[\alpha]_D =$
5 +81,31° (c = 1, en H₂O).

Para administración parenteral, la sal sódica esté-
ril se disuelve en agua estéril para inyección.

EJEMPLO 13

- 5R,6S-6-[1R-(Dimetil-t-butilsililoxi)etil]-2-(1R-oxo-3S-
10 tiolaniltio)-2-penem-3-carboxilato de tetrabutilamonio
(IV, R⁴ = Me₂tBuSi, R⁵ = sal de TBA)

- Se hacen reaccionar 0,80 g (1,5 mmoles) del producto
del Ejemplo 8 de acuerdo con el Ejemplo 10 para formar in situ
la sal sódica intermedia. La mezcla de reacción se diluye
15 con 35 ml de acetato de etilo y 4 ml de éter, se lava tres
veces con 10 ml de agua cada vez, la capa orgánica se dilu-
ye más con 35 ml de hexano y finalmente se lava tres veces
con 20 ml de agua cada vez. Se reúnen las seis capas acuosas
y después se combinan con 0,51 g (1,5 mmoles) de bi-
20 sulfato de tetrabutilamonio y 0,25 g (3 mmoles) de bi-
carbonato sódico en 5 ml de agua. Después de agitar durante
15 minutos y salificar con Na₂SO₄, el producto deseado se ex-
trae tres veces en 90 ml de cloruro de metileno, se seca con
25 sulfato sódico, se trata con carbón activo, se filtra y se
concentra a vacío para dar 0,80 g del producto del título.



36649

1 RMNP (CDCl₃) δ (ppm) 300 MHz: 0,05 (s, 6H), 0,85
(s, 9H), 0,99 (t, 12H), 1,28 (d, 3H), 1,30-1,50 (m, 8H),
1,50-1,70 (m, 8H), 2,50-2,82 (m, 4H), 2,96-3,10 (m, 1H),
3,05-3,42 (t, 8H), 3,45-3,62 (m, 2H), 3,80-3,92 (m, 1H),
5 4,05-4,18 (m, 1H), 5,42 (s, 1H).

EJEMPLO 14

5R,6S-6-[1R-(Dimetil-t-butilsililoxi)etil]-2-(1R-oxo-3S-
tiolaniltio)-2-penem-3-carboxilato de pivaloiloximetilo

(IV, R⁴ = Ne₂tBuSi, R⁵ = CH₂-O-CO-C(CH₃)₃)

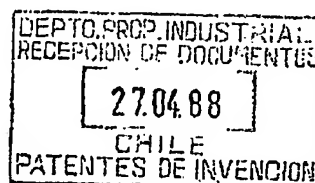
10 En material de vidrio secado a la llama, en atmósfera
de nitrógeno, se disuelven 0,80 g (1,13 mmoles) del produc-
to del ejemplo anterior en 11 ml de acetona. Se añaden
0,25 ml (1,71 mmoles) de pivalato de clorometilo y la mez-
cla se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente,
15 después se evapora a vacío y finalmente bajo alto vacío
para dar 1,05 g del producto del título.

RMNP (CDCl₃) δ (ppm) 300 MHz: 0,05 (s, 6H), 0,88 (s,
9H), 1,20 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 2,4-2,6 (m, 4H), 3,05-
3,12 (m, 1H), 3,6-3,90 (m, 3H), 4,15-4,28 (m, 1H), 5,59
20 (s, 1H), 5,81 (q, 2H, J_{AB} = 12,5 Hz).

EJEMPLO 15

5R,6S-6-[1R-Hidroxietil-2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)]-2-penem-
3-carboxilato de pivaloiloximetilo (II, R = CH₂-O-CO-C(CH₃)₃)

25 Siguiendo el método del Ejemplo 9, se convierten
0,40 g (0,69 mmoles) del producto del ejemplo anterior en



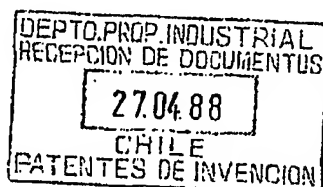
1 el producto del título de este ejemplo. Para aislar,
la mezcla de reacción se diluye con 45 ml de acetato
de etilo y se lava cuatro veces con 9 ml de agua cada
vez. Se reúnen las aguas de lavado y se retroextraen
5 tres veces con 9 ml cada vez de acetato de etilo. Se
reúnen todas las capas orgánicas, se lavan dos veces con
9 ml de NaCl saturado, se secan, se filtran y concentran
a vacío y finalmente bajo alto vacío para dar 0,28 g del
producto crudo. Este último se somete a cromatografía
10 instantánea en una columna de gel de sílice de 40 mm x 25
cm, eluyendo inicialmente con acetato de etilo/tetrahidro-
furano 1:9 (fracciones 1-10 de 50 ml) y después con tetra-
hidrofurano durante las subsiguientes fracciones de 50 ml.
Se reúnen las fracciones 18-44, se evaporan a sequedad y
15 el residuo se agita con 70 ml de acetato de etilo y se fil-
tra para dar 0,193 g del producto purificado del título.

RMNP (CDCl_3) δ (ppm) 300 MHz: 1,18 (s, 9H), 1,29 (d,
3H, $J = 6,3$ Hz), 2,12 (s ancho, 1H), 2,6-2,9 (m, 4H),
3,1-3,2 (m, 1H), 3,6-3,90 (m, 3H), 4,20-4,32 (m, 1H),
20 5,64 (s, 1H), 5,76 (q, 2H, $J_{AB} = 12,5$ Hz).

EJEMPLO 16

(S)-3-Bromotiolano (IXa)

A una solución de 97,1 g (0,37 moles) de (S)-2-bro-
mo-1,4-di(metanosulfonilo)butano en 1400 ml de metanol
25 se añade a lo largo de una hora una solución de 98,23 g



36649

1 (0,41 moles) de nonahidrato de sulfuro sódico en 500 ml
de agua a 19-26°C. La mezcla se agita a la temperatura
ambiente durante 80 horas. La mezcla de reacción se dilu-
ye con 6 l de cloruro de metileno, se separa la capa orgá-
5 nica, se lava dos veces con 1 litro de agua y una vez
con 1500 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico y se
evapora el disolvente para dar 36,5 a 46,8 g (59-68 %) de
producto crudo como aceite amarillo pálido. Este último
se disuelve al vacío para dar un producto líquido móvil
10 transparente como el agua, p.e. 32° (0,4 mm), 26,0 g
(rendimiento total 38 %). Alternativamente, se someten a
cromatografía instantánea 3 g del producto crudo en una
columna de gel de sílice de 80 mm x 15 cm, empleando como
eluyente hexano/acetato de etilo 9:1 y recogiendo fraccio-
15 nes de 100 ml. Por evaporación de las fracciones 14 y 15
se obtienen 2,03 g (rendimiento total 39 %) del producto
purificado del título en forma de aceite; $[\alpha]_D = -104,57^\circ$
(c = 0,53 en CHCl_3).

EJEMPLO 17

20

1-S-Oxido de 3S-bromotiolano (IXb)

25

Siguiendo el método del Ejemplo 3, se convierten
29,3 g (0,175 moles) de (S)-3-bromotiolano en el producto
del presente título, en forma de sólido blanco (88 %). Si
se desea, el producto (10,1 g) se purifica de nuevo por
cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice



1 de 90 mm x 15 cm, eluyendo con acetato de etilo en fracciones de 100 ml. Las fracciones 36-64 se evaporan para dar 4,73 g del producto purificado del título; p.f. 68-70°C; $[\alpha]_D = -99,94^\circ$ (c = 5 en CHCl_3).

5 Análisis para $\text{C}_4\text{H}_7\text{OBrS}$:
Calculado : C, 26,64; H, 3,86; S, 17,52 %
Encontrado: C, 26,47; H, 3,89; S, 17,71 %

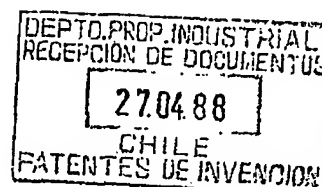
EJEMPLO 18

1S-Oxido de 3R-(acetiltio)tiolano

10 Siguiendo el método del Ejemplo 4, se convierten 24 g del producto del ejemplo anterior en el producto crudo del título que cristaliza al bombearlo bajo alto vacío, 26 g. Este último se purifica por cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice de 500 mm x
15 24 cm, empleando como eluyente acetato de etilo/metanol 49:1 y recogién dose fracciones de 125 ml. Se reúnen y evaporan las fracciones 50-90 para dar 19,6 g (85 %) del producto purificado del título; p.f. 54-56°C; $[\alpha]_D = +85,73^\circ$ (c = 1 en CHCl_3). Se recristalizó una muestra en
20 éter isopropílico: p.f. 57-59°C.

Análisis para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$:
Calculado : C, 40,42; H, 5,65 %
Encontrado: C, 40,69; H, 5,45 %

25



1

EJEMPLO 19

3S,4R-3-[1R-(Dimetil-t-butilsililoxi)etil]-4-1S-oxo-3R-tiolaniltio(tiocarboniltio)-2-azetidinona ($V, R^7 = H,$
 $R^6 = Me_2tBuSi$)

5

Se suspenden 2,23 g (0,097 moles) de sodio metálico en 340 ml de alcohol isopropílico seco y se calienta a reflujo durante 2,5 horas para producir una solución transparente de isopropóxido sódico; después se enfría a la temperatura ambiente. Mientras tanto, en atmósfera de nitrógeno en un matraz secado a la llama, se disuelven 18,1 g (0,102 moles) del producto del ejemplo anterior en 260 ml de alcohol isopropílico seco y se enfría a 0°C. Se añade con agitación la solución de isopropóxido sódico a lo largo de 17 minutos, manteniendo la temperatura a 0-2°C. Después de agitar durante 30 minutos más a 0°C, la mezcla se enfría a -30°C y se añaden gota a gota 23,3 g (18,4 ml, 0,306 moles) de disulfuro de carbono en 50 ml de alcohol isopropílico. La suspensión amarilla resultante se calienta a 0°C y se agita durante 10 minutos más, produciendo así 1S-óxido de 3R-[tio(tiocarbonil)tio]tiolano sódico.

15

20

25

A esta última suspensión se añade gota a gota una solución de 32,1 g (0,112 moles) de 3R,4R-4-acetoxi-3-[1R-(dimetil-t-butilsililoxi)etil]-2-azetidinona, manteniendo la temperatura a 0-3°C. Después de agitar a 0-2°C durante 20 minutos más, la mezcla de reacción se vierte en 900 ml de

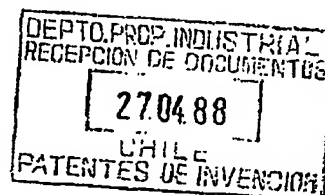


1 cloruro amónico saturado y 900 ml de acetato de etilo y
se diluye con 2250 ml adicionales de acetato de etilo.
Se separa la capa orgánica, se lava sucesivamente una
vez con 900 ml de agua, una vez con 900 ml de CaCl_2 al
5 20 %, una vez con 900 ml de agua, una vez con 900 ml de
 CaCl_2 al 20 % y dos veces con 900 ml de NaCl saturado,
se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora a va-
cío para dar un sólido que se seca por adición repetida
de acetato de etilo/hexano 1:1 y evaporación. El residuo
10 sólido se resuspende en 300 ml de hexano y se recuperan
por filtración 37,0 g del producto del título. Este últi-
mo se recristaliza dos veces disolviéndolo en 50-60 ml de
acetona, induciendo la cristalización mediante la adición
lenta, con agitación, de 500 ml de éter isopropílico para
15 dar 26,4 g del producto purificado del título; p.f. 90-94°
(desc.); $[\alpha]_D = +315,05^\circ$ (c = 1 en CHCl_3).
IR (KBr): 1766 cm^{-1}

EJEMPLO 20

20 3S,4R-N-[(2-Cloroaliloxi)oxalil]-3-[1R-(dimetil-t-butilsil-
liloxi)etil]-4-[1-oxo-3R-tiolaniltio(tiocarbonil)tio]-2-
azetidinona (V, $\text{R}^6 = \text{Me}_2\text{tBuSi}$, $\text{R}^7 = \text{COCOCH}_2\text{CClCH}_2$)

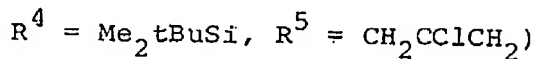
25 En un matraz de tres bocas secado a la llama, provis-
to de embudo de decantación y termómetro de baja tempera-
tura, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 26,4 g
(60 mmoles) del producto del ejemplo anterior y 300 ml de



1 cloruro de metileno seco (pasado por alúmina neutra).
La mezcla de reacción se enfría a una temperatura inter-
na de -60°C y se añaden mediante una jeringa 13,6 ml
(78 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, seguidos de
5 13,0 g (78 mmoles) de oxalofluoruro de 2-cloroalilo,
que se agrega gota a gota manteniendo una temperatura
de -60 a -55°C . Después la mezcla de reacción se agita
a $-50/-55^{\circ}\text{C}$ durante 50 minutos, se apaga con 100 ml de
agua, se calienta a 0°C y se diluye con 100 ml adiciona-
10 les de agua. Se separa la capa orgánica, se lava de nuevo
dos veces con 200 ml de agua, dos veces con 200 ml de tam-
pón a pH 7 y una vez con 200 ml de salmuera, se seca sobre
sulfato sódico, se filtra y concentra a|vacío para dar
15 33,2 g del producto del título en forma de espuma amarilla,
que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

EJEMPLO 21

5R,6S-6-[1R-(Dimetil-t-butilsililoxi)etil]-2-(1S-oxo-3R-
tiolaniltio)-2-penem-3-carboxilato de 2-cloroalilo (III,



20 Siguiendo el método del Ejemplo 8, se convierten
33,2 g (0,060 moles, presumiblemente) de todo el produc-
to crudo obtenido en el ejemplo anterior en el producto
del título de este ejemplo y se cristaliza de forma similar
25 en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar 11,3 g
de producto. Este último se purifica de nuevo resuspendién-



1 dole en 200 ml de éter diisopropílico para dar 9,8 g; p.f.
122-125°C (desc.).

IR (KBr): 1774 cm^{-1} .

$\{\alpha\}_D = 158,13^\circ$ ($c = 1$ en CHCl_3).

5

EJEMPLO 22

5R,6S-6-(1R-Hidroxietil)-2-(1S-oxo-3R-tiolaniltio)-2-penem-
3-carboxilato de 2-cloroalilo (III, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_2\text{CCLCH}_2$)

10

Siguiendo el método del Ejemplo 9, se convierten
6,0 g (11,2 mmoles) del producto del ejemplo anterior en el
producto crudo del título de este ejemplo. Este último se
suspende en 60 ml de acetato de etilo para dar 4,0 g del
producto purificado del título en forma de sólido blanco;
p.f. 156-158°C (desc.): $\{\alpha\}_D = +186,7^\circ$ ($c = 0,35$ en di-
metilsulfóxido).

15

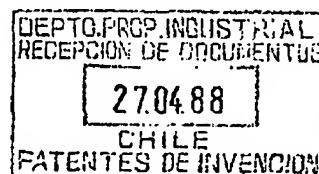
EJEMPLO 23

Acido 5R,6S-6-(1R-hidroxietil)-2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)-2-
penem-3-carboxílico (I, $R = \text{H}$)

20

Siguiendo el método del Ejemplo 10, se convierten
4,24 g (10 mmoles) del producto del ejemplo anterior en
4,56 g de la sal sódica cruda del producto de este título,
que se suspende en 50 ml de acetato de etilo durante una
hora para dar 4,36 g de la sal sódica parcialmente purifi-
cada. Esta última se convierte en la sal sódica liofiliza-
da de acuerdo con el Ejemplo 10. La totalidad de la sal só-
dica liofilizada se redisuelve en 11 ml de agua, se enfría

25



36649

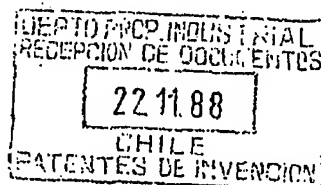
1 a 0-5°C y el pH se desciende lentamente desde 6,9 hasta
4,0 con HCl 3N. Se induce la cristalización por rascado
de las paredes de la vasiija y después el pH se rebaja
lentamente hasta 2,5. El producto del título (2,6 g) se
5 recupera por filtración, con resuspensión en 20 ml de
acetato de etilo calidad HPLC; p.f. 185-187°C (desc.);
 $[\alpha]_D = +128,67^\circ$ (c = 1, en dimetilsulfóxido).

Se prepara la sal sódica estéril de acuerdo con el
Ejemplo 12 (2,3 g a partir de 2,2 g de ácido); p.f. 120-
10 123°C (desprendimiento de gases); $[\alpha]_D = +115,29^\circ$ (c = 2,1
en H₂O).

EJEMPLO 24

5R,6S-6-[1R-(Dimetil-t-butilsililoxi)etil]-2-(1R-oxo-3S-
tiolaniltio)-2-penem-3-carboxilato de tetrabutilamonio
15 (III, R⁴ = Me₂tBuSi, R⁵ = sal de TBA)

Seguendo el método del Ejemplo 10, se convierten
1,2 g (2,23 mmoles) del producto del Ejemplo 21 en 5R,6S-6-
[1R-(dimetil-t-butilsilil)etil]-2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)-
20 2-penem-3-carboxilato sódico en cloruro de metileno. La
mezcla de reacción se diluye con 50 ml de acetato de etilo,
10 ml de éter y 50 ml de hexano y después se extrae cinco
veces con 25 ml cada vez de agua para dar una solución acuosa
de la sal sódica. A los extractos acuosos reunidos se
25 añade una solución de 0,76 g (2,23 mmoles) de bisul-
fato de tetrabutilamonio y 0,375 g (4,46 mmoles) de



1 bicarbonato sódico en 10 ml de agua. La solución se agi-
ta durante 20 minutos, después se extrae tres veces con
140 ml cada vez de cloruro de metileno y los extractos se
reunen, se secan con sulfato sódico, se tratan con carbón,
5 se filtran y evaporan para dar 1,29 g del producto del tí-
tulo en forma de espuma.

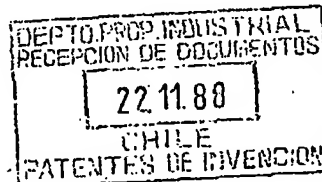
RMNP (CDCl₃) δ (ppm) 300 MHz: 0,06 (s, 6H), 0,85
(s, 9H), 0,78 (t, 12H), 1,25 (d, 3H), 1,28-1,50 (m, 8H),
1,50-1,70 (m, 8H), 2,40-2,80 (m, 4H), 2,90-3,10 (m, 1H),
10 3,22-3,38 (t, 8H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,90-4,02 (m, 1H),
4,05-4,20 (m, 1H), 5,42 (s, 1H).

EJEMPLO 25

5R,6S-6-[1R-(Dimetil-t-butilsililoxi)etil]-2-(1R-oxo-3S-
tiolaniltio)-2-penem-3-carboxilato de pivaloiloximetilo
15 (III, R⁴ = Me₂tBuSi, R⁵ = CH₂-O-CO-C(CH₃)₃)

Siguiendo el método del Ejemplo 14, se convierten
1,29 g (1,8 mmoles) del producto del ejemplo anterior en
el producto del título, aislado inicialmente como aceite
parduzco que se somete a cromatografía instantánea en una
20 columna de gel de sílice de 50 mm x 25 cm, eluyendo con
acetato de etilo 19:1 en fracciones de 50 ml. Se reunen
las fracciones 14-20 y se destilan para dar 0,64 g del pro-
ducto del título en forma sólida.

25 RMNP (CDCl₃) δ (ppm) 300 MHz: 0,08 (s, 6H), 0,88 (s,
9H), 6,22 (s, 9H), 1,25 (d, 3H), 2,6-2,85 (m, 4H), 3,08-



36649

- 1 3,20 (m, 1H), 3,60-3,78 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H),
4,2-4,3 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,86 (q, 2H, $J_{AB} = 12,5$ Hz).

EJEMPLO 26

- 5R,6S-6-(1R-Hidroxietil)-2-(1R-oxo-3S-tiolaniltio)-2-penem-
5 3-carboxilato de pivaloiloximetilo (I, R = $\text{CH}_2\text{-O-CO-C}(\text{CH}_3)_3$)

Siguiendo el método del Ejemplo 9, se convierten
0,638 g (1,104 mmoles) del producto del ejemplo anterior
en el producto crudo del presente título, que se cromato-
grafía en una columna de gel de sílice de 50 mm x 25 cm,
10 recogiendo fracciones de 50 ml; el eluyente para las
fracciones 1-12 es acetato de etilo/tetrahidrofurano 1:9
y para las fracciones 13-20, tetrahidrofurano puro. Se
reunen estas últimas fracciones, se evaporan y el residuo
sólido (422 mg) se resuspende en 15 ml de éter de petró-
15 leo/acetato de etilo 2:1 y después en 22 ml de éter de pe-
tróleo/acetato de etilo 10:1 para dar 0,314 g del producto
purificado del título; p.f. 162-164°C (desc.); $[\alpha]_D =$
+109,7° (c = 0,5 en dimetilsulfóxido).

- 20 RMNP (CDCl_3) δ (ppm), 250 MHz: 1,20 (s, 9H), 1,34
(d, 3H, $J = 6,3$ Hz), 2,12 (d, 1H), 2,6-2,9 (m, 4H), 3,06-
3,22 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,2-
4,35 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,86 (q, 2H, $J_{AB} = 12,5$ Hz).

25



1

PREPARACION 1

Oxalo fluoruro de 2-cloroalilo [fluoruro de (2-cloroalil-
oxi)oxalilo] $\text{CH}_2=\text{CClCH}_2\text{O}(\text{CO})\text{COF}$

5

En atmósfera de nitrógeno seco, en un aparato de
vidrio secado a la llama, se introducen 167 g (1,1 moles)
de fluoruro de cesio en un matraz de 1 l de una sola boca,
se somete a alto vacío y se calienta suavemente con una
llama hasta que el sólido se vuelve fluido; después se
enfria a la temperatura ambiente. Se añaden 183 ml de ace-

10

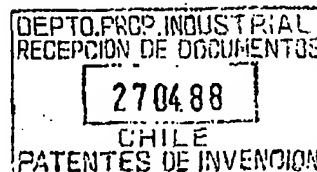
tonitrilo, destilado sobre CaH_2 , y la mezcla se enfria a
una temperatura interna de -20°C . Se agregan gota a gota
a lo largo de 30 minutos 183 g (1,0 moles) de oxalocloruro
de 2-cloroalilo y la mezcla se calienta lentamente a la
temperatura ambiente, se agita a esa temperatura durante
16 horas y el cloruro de cesio subproducto se recupera por
filtración, lavando con acetonitrilo. El filtrado y las
aguas de lavado se reúnen y destilan y el residuo se des-
tila a temperatura reducida para dar 129 g (77 %) del pro-
ducto deseado, p.e. $62-64^\circ\text{C}/22\text{ mm}$.

20

IR (CHCl_3): $1770, 1870\text{ cm}^{-1}$.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 4,80 (s, 2H), 5,4-5,6 (m,
2H).

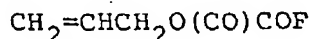
25



1

PREPARACION 2

Oxalofluoruro de alilo [fluoruro de aliloxalilo]



5

Siguiendo el procedimiento de la Preparación anterior, se convierten 252,5 g (1,70 moles) de oxalocloruro de alilo y 284 g (1,87 moles) de fluoruro de cesio en el producto del título destilado dos veces, p.e. 48-50°C/35 mm; 124-126°C (presión atmosférica).

10

^1H -RMN (CDCl_3) 250 MHz, δ : 4,76 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 5,28 (dd, 1H, $J = 1, 7$ Hz), 5,37 (dd, 1H, $J = 1, 17$ Hz), 5,90 (ddt, 1H, $J = 6, 11, 17$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 63 MHz, δ : 68,5 (t), 120,4 (t), 129,7 (d), 146,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 375$ Hz), 153,0 (d, $J_{\text{C-C-F}} = 87$ Hz).

15

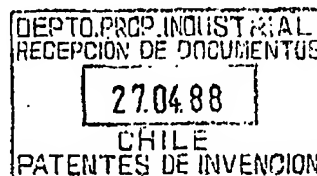
IR (neto): 1860 (C=O), 1770 (C=O), 1120 cm^{-1} .

PREPARACION 3

Oxalocloruro de 2-cloroalilo [cloruro de (2-cloroaliloxi) oxalilo]

20

En un matraz seco de tres bocas, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 130 ml (1,49 moles) de cloruro de oxalilo y se enfrían a 0°C. Se añaden gota a gota y agitando 138 g (1,49 moles) de alcohol 2-cloroalílico, de manera que se mantenga la temperatura a 0-2°C y se controle el intenso desprendimiento de HCl; después se
25 deja calentar a la temperatura ambiente, se mantiene a esa



36649

- 1 temperatura durante 16 horas y se destila para dar
214 g del producto del título, p.e. 82-84°C/23 mm.

PREPARACION 4

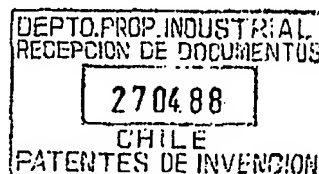
Oxalocloruro de bencilo [cloruro de(benciloxi)oxalilo

- 5 En atmósfera de nitrógeno, se disuelven 262 ml de
cloruro de oxalilo en 1 l de éter anhidro y se calienta
a reflujo, a cuya temperatura se añaden 207 ml de alcohol
bencílico a lo largo de 70 minutos. Después de calentar
a reflujo durante 16 horas más, se evapora el éter y el
10 residuo se destila a presión reducida para dar 372 g
(94 %) del producto del título, p.e. 85°C/0,7 mm.

PREPARACION 5

Acido oxálico, semiéster bencílico

- 15 Se enfrían 180 g (0,91 moles) del producto del tí-
tulo de la Preparación anterior en 800 ml de éter, en un
baño de acetona-hielo seco. Mientras se deja calentar la
mezcla a 0°C, se añaden poco a poco 906 ml de solución
acuosa de NH_4OH 2M (0,91 moles). Después la mezcla se ca-
lienta a la temperatura ambiente, se agita durante una ho-
20 ra y el pH se ajusta a 8,5 con 95 ml de NH_4OH 2M. Se sepa-
ra la capa acuosa, se extrae dos veces con 400 ml de éter
cada vez, se cubre con 50 ml de éter limpio, se enfría a
10°C y se ajusta a pH 1,5 con HCl 2M. Se separan las capas,
la capa acuosa se extrae dos veces con 400 ml de éter y
25 las tres capas orgánicas ácidas se reúnen, se lavan con 500



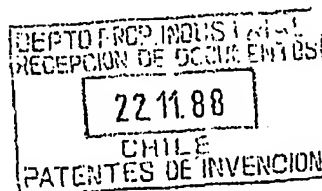
1 ml de salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar 163 g del producto del título como sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 5,2 (s, 1H), 6,95 (s, 2H),
5 7,3 (s, 5H).

PREPARACION 6

Oxalato de bencilo y pivaloiloimetilo

Se disuelven 163 g (0,91 moles) del producto de la Preparación anterior en 1 l de cloroformo y se neutralizan
10 cuidadosamente (formación de espuma) con 76,2 g (0,91 moles) de bicarbonato sódico. Independientemente, se neutralizan cuidadosamente 308 g (0,91 moles) de bisulfato de tetrabutilamonio en 1,5 l de agua con una
15 cantidad similar de bicarbonato sódico. La primera suspensión se agrega lentamente sobre la última solución, se agita la mezcla fuertemente durante 20 minutos y la capa acuosa se separa y se lava con 500 ml de cloroformo limpio. Se reúnen las capas orgánicas, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar 478 g de benciloxalato de tetrabutilamonio. Este último se recoge en 400 ml de acetona.
20 Se añaden 118 ml (0,82 moles) de pivalato de clorometilo y la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se evapora la acetona y el residuo se recoge en 1 l de acetato de etilo, se lava cuatro veces con
25 500 ml cada vez de agua y una vez con 500 ml de salmuera, se



36649

- 1 seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar 201 g
del producto del título en forma de aceite.

TLC: Rf 0,60 (acetato de etilo/hexano 2:3).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 1,21 (s, 9H), 5,2
(s, 2H), 5,8 (s, 2H), 7,3 (s, 5H).

PREPARACION 7

Acido oxálico, semiéster pivaloiloiloximetílico

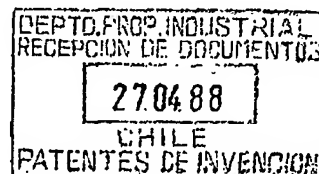
- 10 Se combinan 27,3 g (0,093 moles) del producto del
título de la Preparación anterior y 2,8 g de paladio al
10 % sobre carbón en 150 ml de acetato de etilo y se hi-
drogena en un aparato de hidrogenación Parr a 4 atmósfe-
ras y a la temperatura ambiente durante hora y media. El
catalizador se recupera por filtración a través de tierra
de diatomeas y el filtrado se evapora para dar 19,3 g del
15 producto del título en forma de aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 1,21 (s, 9H), 5,96
(s, 2H), 10,31 (s, 1H).

PREPARACION 8

Oxalocloruro de pivaloiloiloximetilo

- 20 Se disuelven 19,2 g (0,094 moles) del producto del
título de la Preparación anterior en 20 ml de benceno y se
añaden poco a poco, a lo largo de 20 minutos, sobre 47,7 g
(33 ml, 0,376 moles) de cloruro de oxalilo en 100 ml de
benceno. Al cabo de 30 minutos se evapora la mezcla y el
25 residuo (19,2 g) se destila para dar 16,4 g del producto



36649

1 del título; p.e. 83°C/0,4 mm.

PREPARACION 9

Oxalofluoruro de pivaloiloximetilo [fluoruro de pivaloil-
oximetiloxalilo] $(\text{CH}_3)_3\text{C}(\text{CO})\text{OCH}_2\text{O}(\text{CO})\text{COF}$

5 Se añaden 2,40 g de fluorosulfinato potásico (80 %
de KSO_2F , 1,92 g corregidos, 0,016 moles) a 3,50 g (0,016
moles) de cloruro de oxalilo y la mezcla se calienta gra-
dualmente en un baño de aceite a 60°C, en cuyo momento co-
mienza un intenso desprendimiento de gas. Se retira el ba-
10 ño. Una vez que ha cedido la reacción, se coloca de nuevo
el baño de aceite, se calienta la mezcla a 80°C, se mantie-
ne a esa temperatura durante 15 minutos, se enfría a 60°C
y se destila de un baño a 60°C para dar 1,19 g del produc-
to del título; p.e. 52-54°C/0,4 mm; solidifica al mantener-
15 lo a -50°C, funde a la temperatura ambiente.

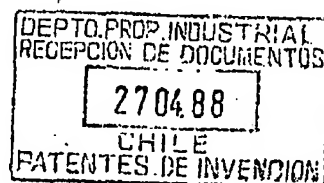
^{13}C -RMN: 176,6, 152,6 y 151,5, 148,1 y 140,2, 81,7,
38,8 y 26,6, con escisión de los carbonilos del oxalato a
89 Hz y 252,6 Hz.

PREPARACION 10

20

Acido (S)-2-bromosuccínico

A una solución de 1000 g (9,72 moles) de bromuro só-
dico en 2,1 l de ácido sulfúrico 6N, en atmósfera de ni-
trógeno, se añaden 323,1 g (2,43 moles) de ácido L-aspartí-
co y la solución resultante se enfría a 5°C. A esta solu-
25 ción se añaden poco a poco, a lo largo de hora y media,



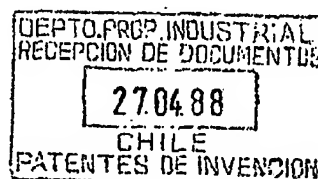
36649

- 1 201,4 g (2,92 moles) de nitrito sódico mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. Una vez terminada la adición, se agrega 1 l de agua destilada seguido de 73,07 g (1,22 moles) de urea. La mezcla resultante se
5 vierte en un embudo de separación y se extrae con 2,5 l de éter etílico. A la capa acuosa se añaden 500 g de cloruro sódico y la mezcla se extrae tres veces con éter (3 x 1,25 l). Las capas etéreas reunidas se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se evapora el disolvente a/
10 vacío para dar 303 g (63 %) del compuesto deseado; $\{\alpha\}_D = -73,5^\circ$ (c = 0,6 en acetato de etilo); p.f. 185°C.

PREPARACION 11

(S)-2-Bromo-1,4-butanodiol

- 15 Empleado material de vidrio secado a la llama en atmósfera de nitrógeno, se disuelven 303,14 g (1,54 moles) de ácido (S)-2-bromosuccínico en 3,2 l de tetrahidrofurano (THF) anhidro y la mezcla se enfría a -20°C. A esta mezcla se añade gota a gota, a lo largo de 90 minutos, una solución de 350,78 g del complejo de borano-sulfuro de metilo
20 en 438 ml de tetrahidrofurano (4,62 moles). Se agita la mezcla mientras se calienta lentamente a 18°C, en cuyo momento la mezcla de reacción libera hidrógeno gaseoso y se vuelve exotérmica. Se enfría la mezcla en hielo seco/acetona mientras se hace pasar nitrógeno sobre la misma. Al cabo de 15
25 minutos se retira el baño refrigerante y la mezcla de reacción



36649

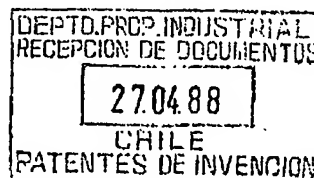
1 se deja calentar a la temperatura ambiente y se mantie-
ne bajo una corriente de nitrógeno durante 60 horas. Se
añade lentamente 1 l de metanol, se prosigue el barrido
con nitrógeno durante 30 minutos y después se evaporan
5 los disolventes. El residuo se recoge en 1 l de metanol
y se evapora el disolvente de nuevo. Esta operación se
repite dos veces más para obtener 282,41 g (100 %) del
diol deseado.

PREPARACION 12

10 (R)-(2-Metanosulfoniloetil)oxirano

A. Empleando material de vidrio seco, en atmósfera
de nitrógeno, se disuelven 20 g (0,118 moles) de (S)-2-
bromo-1,4-butanodiol en 400 ml de cloruro de metileno se-
co y se añaden 69,41 g (0,213 moles) de carbonato de ce-
15 sio. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
40 horas y después se filtra lavando con cloruro de meti-
leno. El filtrado reunido con las aguas de lavado se uti-
liza directamente en la siguiente Parte B. Cuando se desee,
se evapora el disolvente para dar el intermedio (R)-(2-
20 hidroxietil)oxirano con rendimiento prácticamente cuanti-
tativo.

B. En un matraz secado a la llama, en atmósfera de
nitrógeno, se introduce toda la solución de producto de
la Parte A (alrededor de 800 ml) que después se enfría a
25 -25°C. Se añaden 21,55 g (0,213 moles) de trietilamina,



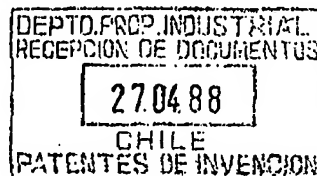
1 seguido de la lenta adición de 20,34 g (0,178 moles) de
cloruro de metanosulfonilo a lo largo de 25 minutos,
manteniendo la temperatura por debajo de -20°C . La mez-
cla resultante se deja calentar a la temperatura ambiente
5 a lo largo de hora y media, se extrae una vez con 50 ml
de tampón a pH 4 y el tampón se retroextrae tres veces
con 50 ml cada vez de cloruro de metileno. Los extractos
orgánicos se reúnen con la capa orgánica original, se
extraen una vez con 50 ml de NaCl saturado y la salmuera
10 se retroextrae tres veces con 50 ml cada vez de cloruro
de metileno y los extractos orgánicos se reúnen con la
capa orgánica original que se destila para dar el producto
del título con rendimiento prácticamente cuantitativo;
 $[\alpha]_{\text{D}} = +34,7^{\circ}$ ($c = 0,1$ en cloruro de metileno).

15 RMNP (CDCl_3) δ (ppm): 1,76-1,85 (1H, m, CH), 2,02-
2,11 (1H, m, CH), 2,50-2,52 (1H, m, CHO), 2,77-2,80 (1H,
m, CHO), 2,98-3,04 (1H, m, CHO), 2,99 (3H, s, CH_3), 4,32
(2H, t, CH_2O).

PREPARACION 13

20 (S)-2-Bromo-1,4-di(metanosulfonilo)butano

Una solución de 70 g (0,414 moles) de (S)-2-bromo-
1,4-butanodiol en 1,5 l de cloruro de metileno se enfría
en hielo y se añaden 173 ml (1,24 moles) de trietilamina
(secada sobre hidróxido potásico) para dar una solución
25 transparente. A esta solución se añaden gota a gota, a



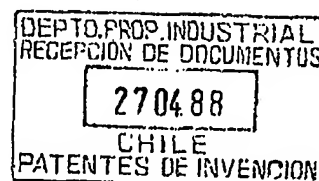
36649

1 lo largo de 80 minutos a 5-15°C, 96 ml (1,24 moles) de
cloruro de metanosulfonilo. Después la mezcla se agita
a la temperatura ambiente durante 2,5 horas, se lava
dos veces con 750 ml cada vez de agua y una vez con 750
5 ml de salmuera, se seca con sulfato magnésico y se eva-
pora el disolvente para dar un aceite ambarino que se
purifica por cromatografía en una columna de gel de sí-
lice de 140 mm x 25 cm, eluyendo con cloroformo/acetato
de etilo 9:1. Se reúnen las fracciones de producto y se
10 evapora el disolvente para dar 105 g (97 %) del compuesto
del título como sólido blanco céreo; $[\alpha]_D = -34,49^\circ$ (c =
5 en CHCl_3).

Habiendo descrito la invención, se considera como
una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra pro-
15 piedad lo contenido en las siguientes:

20

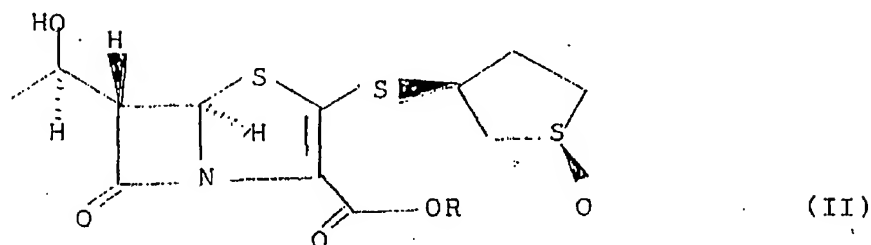
25



REIVINDICACIONES

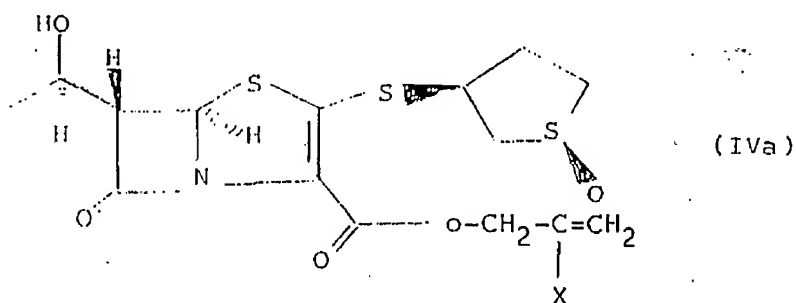
36649

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto penem de fórmula estereoquímica absoluta

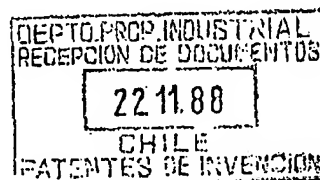


de actividad antibacteriana,
donde R es hidrógeno o un radical formador de un éster hidrolizable en condiciones fisiológicas; o una sal catiónica farmacéuticamente aceptable del mismo cuando R es hidrógeno, CARACTERIZADO porque dicho procedimiento consiste en:

(a) cuando R es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula

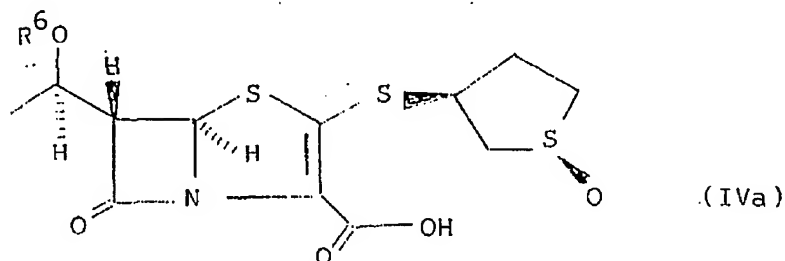


donde X es hidrógeno o cloro, con al menos un equivalente de una sal de metal alcalino de ácido 2-etilhexanoico, en un disolvente inerte a la reacción y en presencia de trifenilfosfina y tetrakis(trifenilfosfina)paladio;



36649

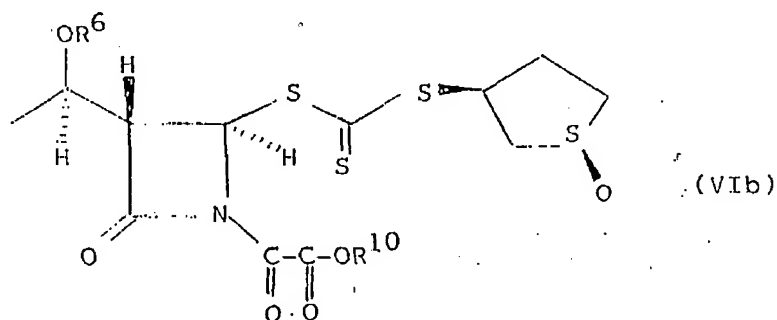
(b) cuando R es un radical formador de un éster, hacer reaccionar una sal catiónica de un compuesto de fórmula



donde R^6 es un grupo sililo protector del hidroxilo, con un cloruro o bromuro orgánico derivado del radical R.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R es hidrógeno y X es cloro o donde R es pivaloiloximetilo y R^6 es dimetil(t-butil)sililo.

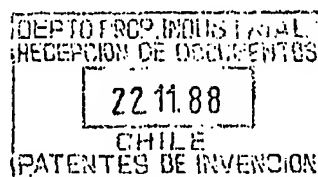
3.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta:

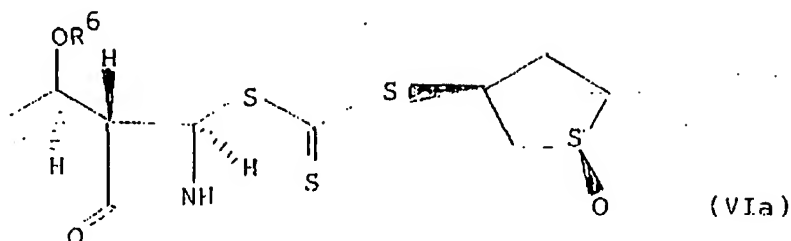


intermediario para la síntesis del compuesto (II) de la reivindicación 1, donde R^6 es un grupo sililo convencional protector del hidroxilo;

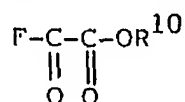
R^{10} es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{X})=\text{CH}_2$ o $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; y X es hidrógeno o

o cloro, CARACTERIZADO porque dicho procedimiento consiste en acilar un compuesto de fórmula



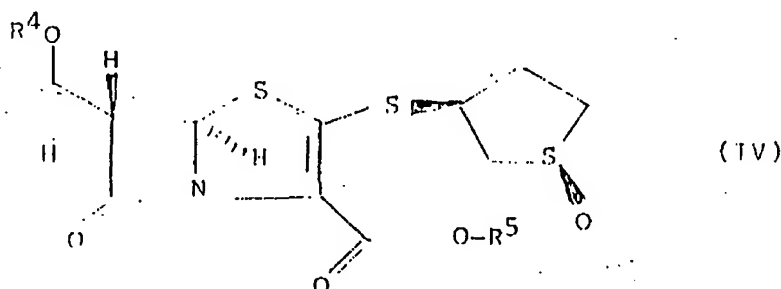


con un fluoruro de ácido de fórmula



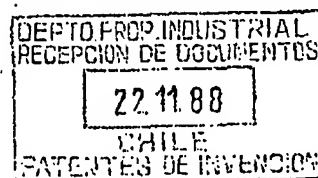
4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque R^6 es dimetil(t-butil)sililo y R^{10} es $-\text{CH}_2\text{CCl}=\text{CH}_2$.

5.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula estereoquímica absoluta:



intermediario para la síntesis del compuesto (II), de la reivindicación 1, donde R^4 es hidrógeno o un grupo sililo convencional protector del hidroxilo; R^5 es hidrógeno, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2$ o

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; y X es hidrógeno o cloro; con la condición



de que R^5 es $-\text{CH}_2-\text{CX}=\text{CH}_2$ cuando R^4 es hidrógeno o una sal del mismo cuando R^5 es hidrógeno, CARACTERIZADO porque dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

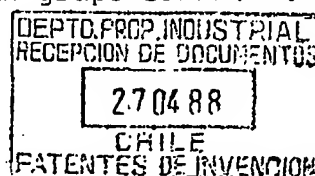
(VIa)

$$\text{F}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{OR}^{10}$$

(VIb)

donde R^6 es un grupo sililo protector convencional, R^{10} es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{X})=\text{CH}_2$ o $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; y X es hidrógeno o cloro;

(b) ciclar un compuesto de fórmula (VIb) para formar un compuesto de fórmula (IV) donde R^4 es un grupo sililo con-



36649

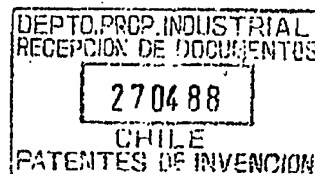
vencional protector del hidroxilo y R^5 es uno de los significados de R^{10} ; y cuando sea necesario, obtener otro compuesto de fórmula (IV):

(c) hidrolizar un compuesto formado de fórmula (IV) donde R^4 es un grupo sililo protector y R^5 es $-\text{CH}_2\text{CX}=\text{CH}_2$ para formar un compuesto de fórmula (IV) donde R^4 es hidrógeno y R^5 es $-\text{CH}_2\text{CX}=\text{CH}_2$; o

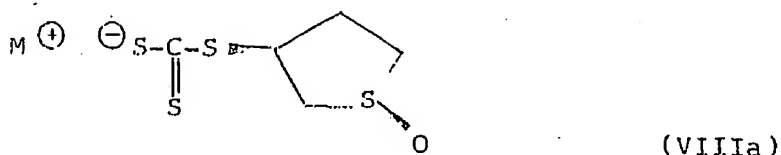
(d) hacer reaccionar un compuesto formado de fórmula (IV) donde R^4 es un grupo sililo protector y R^5 es $-\text{CH}_2\text{CX}=\text{CH}_2$ con al menos un equivalente de una sal metálica alcalina de ácido 2-etilhexanoico, en un disolvente inerte a la reacción y en presencia de trifenilfosfina y tetrakis(trifenilfosfina)paldio, para formar un compuesto de fórmula (IV) donde R^4 es un grupo sililo protector y R^5 es hidrógeno; y

(e) hacer reaccionar una sal catiónica de un compuesto formado de fórmula (IV) donde R^4 es un grupo sililo protector y R^5 es hidrógeno con un cloruro o bromuro orgánico derivado del radical R, en un disolvente inerte a la reacción, para formar un compuesto de fórmula (IV) donde R^4 es un grupo sililo protector y R^5 es un radical formador de éster.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque R^4 y R^6 son cada uno de ellos dimetil(t-butil)sililo, R^{10} es $-\text{CH}_2\text{CCl}=\text{CH}_2$ y R^5 es pivaloiloximetilo; o donde R^6 es dimetil(t-butil)sililo, R^4 es hidrógeno y R^5 y R^{10} son cada uno de ellos $-\text{CH}_2\text{CCl}=\text{CH}_2$.

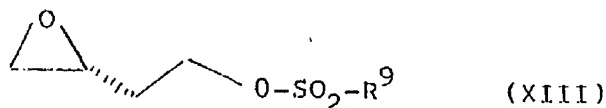


7.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula estereoquímica absoluta



intermediario para la síntesis del compuesto (II) de la reivindicación 1, donde M^+ es un catión metálico alcalino, CARACTERIZADO porque dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

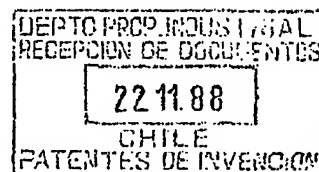
(a) convertir un epóxido de fórmula estereoquímica absoluta

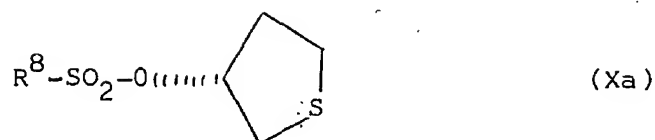


donde R^9 es alquilo C_{1-3} , fenilo o p-tolilo, por acción de un sulfuro de metal alcalino en un disolvente inerte a la reacción para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta



(b) sulfonilar convencionalmente el compuesto de fórmula (XI) en un disolvente inerte a la reacción para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta





donde R^8 es alquilo C_{1-3} , fenilo o tolilo;

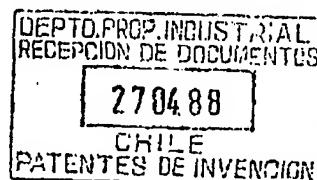
(c) oxidar convencionalmente el compuesto de fórmula (Xa) en un disolvente inerte a la reacción para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta



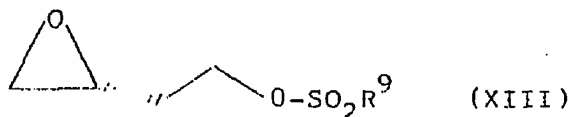
(d) someter a desplazamiento nucleofílico convencional el grupo $\text{R}^8-\text{SO}_2-\text{O}$ del compuesto de fórmula (Xb) con un tioacetato de metal alcalino, en un disolvente inerte a la reacción, para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta



y (e) convertir convencionalmente el compuesto de fórmula (VIIb), por acción de CS_2 y un alcóxido de metal alcalino en un disolvente inerte a la reacción, para formar el citado compuesto de fórmula (VIIIa).

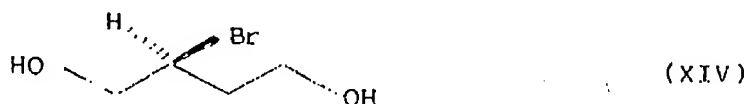


8.- Un procedimiento mejorado para la preparación de un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta

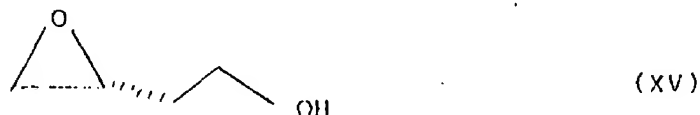


intermediario para la síntesis del compuesto (VIIIa) de la reivindicación 7 donde R^9 es alquilo C_{1-3} , fenilo o p-tolilo, CARACTERIZADO porque dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

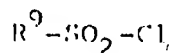
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta



con CS_2CO_3 en un disolvente inerte a la reacción para formar un compuesto de fórmula estereoquímica absoluta



y (b) sulfonilar el compuesto de fórmula (XV) con un cloruro de sulfonilo de fórmula



en presencia de una amina terciaria, en un disolvente inerte a la reacción, para formar el citado compuesto de fórmula (XIII).

